

Universidad de Alcalá

Escuela Politécnica Superior

Master Universitario en Ingeniería Industrial



Trabajo Fin de Master

Sistema de Procesamiento de Señales CGM

Autor: César Vázquez Alocén

Tutor: Ignacio Bravo Muñoz

2016

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ
ESCUELA POLITÉCNICA SUPERIOR

Master Universitario en Ingeniería Industrial

Trabajo Fin de Master

Sistema de Procesamiento de Señales CGM

Autor: César Vázquez Alocén

Director: Ignacio Bravo Muñoz

Tribunal:

Presidente: Sira Elena Palazuelos

Vocal 1º: Marta Marrón Romera

Vocal 2º: Ignacio Bravo Muñoz

Fecha: 23 de Septiembre de 2016

Índice general

I	Introducción	1
	Resumen	3
	Abstract	5
1.	Introducción y Estado del Arte	7
1.1.	Definiciones	7
1.2.	Introducción al problema	8
1.2.1.	Diabetes Mellitus	8
1.2.2.	Tratamiento de la diabetes	9
1.2.3.	El páncreas artificial y sus elementos	10
1.3.	Estado del arte	11
1.3.1.	Sensores	11
1.3.2.	Monitorización continua	12
1.3.3.	Medidas puntuales de la concentración de glucosa	15
1.3.4.	Tratamiento de las señales procedentes de dispositivos CGM	16
1.3.5.	Modelos fisiológicos y control	18
1.3.6.	Predicción de tendencias	19
1.3.7.	Generación de alertas	25
1.3.8.	Control en lazo cerrado	25
1.3.9.	Proyectos para el tratamiento de la enfermedad ayudándose de la tecnología	26
1.4.	Motivación y objetivos	27
1.4.1.	Implementación y simulación del modelo	27
1.4.2.	Control en lazo cerrado	28
1.4.3.	Implementación en Raspberry Pi	28
1.5.	Organización de la memoria	28
II	Memoria	31
2.	Modelado matemático	33
2.1.	Modelo de absorción oral de glucosa para la simulación de comidas	34
2.1.1.	Simulación	36
2.2.	Modelo del sistema glucosa-insulina para la simulación de comidas	38
2.2.1.	Glucosa	40
2.2.2.	Insulina	41
2.2.3.	Producción interna de glucosa	42
2.2.4.	Consumo de glucosa independiente de la insulina	43

2.2.5.	Consumo de glucosa dependiente de la insulina	43
2.2.6.	Producción de insulina	44
2.2.7.	Excreción renal	46
2.2.8.	Simulación del modelo glucosa-insulina	46
2.3.	Adaptación del modelo a diabéticos de tipo 1	51
2.3.1.	Modelo para la infusión subcutánea de insulina	51
2.3.2.	Modificación del subsistema de insulina	53
2.3.3.	Modificación del sistema de producción interna de glucosa	53
2.4.	Caracterización del sensor CGM	53
2.4.1.	Dinámica BG-IG	54
2.4.2.	Error de calibración	55
2.4.3.	Ruido de medida	56
2.4.4.	Calibración	57
3.	Control en lazo cerrado	59
3.1.	Planteamiento del problema	59
3.2.	Estudio de la planta y linealización	60
3.2.1.	Características dinámicas de la planta y estabilidad	62
3.3.	Control en lazo abierto	62
3.4.	Control PID	64
3.5.	Control MPC	67
4.	Implementación en Raspberry Pi	73
4.1.	Introducción	73
4.2.	Implementación	74
5.	Resultados y conclusiones	79
5.1.	Resultados	79
5.2.	Conclusiones y trabajos futuros	81
III	Anexos	83
A.	Planos y diagramas	85
A.1.	Implementación en Matlab/Simulink de los sistemas propuestos	85
B.	Presupuesto	105
B.1.	Material	105
B.2.	Mano de obra	105
B.3.	Total	106
C.	Manual de usuario	107
C.1.	Requisitos técnicos	107
C.2.	Configuración	107
C.3.	Ejecución	108
D.	Formación complementaria	109
D.1.	Desarrollo del estado del arte	109
D.2.	Asistencia a conferencias	110
D.3.	Formación técnica complementaria	110
D.4.	Redacción de un artículo científico-tecnológico	110
Bibliografía		121

Índice de figuras

1.1. Comparación de la concentración de glucosa en sangre entre una persona sin diabetes y dos personas diabéticas. Fuente http://www.phlaunt.com/diabetes/43067769.php	8
1.2. Diagrama de bloques, sistema de procesamiento de perfiles CGM	10
1.3. Clasificación sensores de glucosa	12
1.4. Electrodo sistema de monitorización continua, fuente: http://www.diabetesforecast.org/2014/05-may/anatomy-of-a-cgm-sensor.html	14
1.5. Sensor CGM Enlite y bomba de insulina Medtronic Minimed 530g (fuente: www.diatrube.com).	15
1.6. Clarke Error Grid (fuente: [1])	21
1.7. Sistemas propuestos en [2] y [3] respectivamente.	24
1.8. Diagrama de bloques Open APS	27
2.1. Modelo matemático de la dinámica glucosa-insulina para control	33
2.2. Diagrama de bloques del modelo de absorción oral de glucosa.	34
2.3. Ratio de vaciado del estómago (k_{empt}) en función de la cantidad de glucosa restante en el mismo Q_{sto} para la simulación de una ingesta de 45 gramos de carbohidratos en el modelo normal de absorción oral de glucosa.	36
2.4. Ratio de aparición $Ra(t)$ para sujeto normal y diabético tipo 2 tras una única comida.	37
2.5. Ratio de aparición $Ra(t)$ para una persona de 70 Kg que ingiere tres comidas de 45, 70 y 45 gramos a las 8, 12 y 20 horas respectivamente.	38
2.6. Diagrama de bloques del modelo dinámico glucosa-insulina. Señales de control en línea discontinua y transferencia de materia en línea continua.	39
2.7. Secreción de insulina a la vena porta ($S_{po}(t)$) y producción de insulina por el páncreas ($Y(t)$) junto a las señales de control para una única comida de 70g de glucosa y un peso corporal de 70Kg.	45
2.8. Concentración de glucosa en sangre $G(t)$ e insulina en sangre $I(t)$ para una única comida de 70g de glucosa y un peso corporal de 70Kg.	46
2.9. Concentración de glucosa en sangre $G(t)$ e insulina en sangre $I(t)$ para un día completo con tres comidas de 45, 70 y 45 g de glucosa respectivamente y un peso de $BW = 70\text{kg}$.	47
2.10. Concentración de glucosa en sangre $G(t)$ e insulina en sangre $I(t)$ para una única comida de 70g de glucosa y un peso corporal de 70Kg.	48
2.11. Variación en la concentración de glucosa en sangre $G(t)$ e insulina en sangre $I(t)$ para un día completo debida a la variación de V_m y β durante el día.	49
2.12. Variación en la concentración de glucosa en sangre $G(t)$ e insulina en sangre $I(t)$ y del consumo y producción de glucosa, para un día completo para diferentes casos de intolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina.	50
2.13. Análisis del subsistema de infusión de insulina ante una entrada de tipo escalón unitario.	52
2.14. Modelo del sensor CGM	54

2.15. Dinámica BG-IG para el modelo tipo 2 en una simulación de tres comidas durante 48 horas con $g = 1$ y $\tau = 10$ min.	54
2.16. Simulación de tres días consecutivos aplicando el error de calibración debido al deterioro del sensor.	55
2.17. Simulación de la concentración de glucosa en el fluido intersticial antes y después de la aplicación del ruido de medida.	56
2.18. Simulación de la concentración de glucosa en el fluido intersticial antes y después de la aplicación del ruido de medida.	57
3.1. Obtención del punto de operación de la planta para $IIR = 0,796$ y $Ra = -2,04$	62
3.2. Respuesta de la planta a entradas de tipo impulso y escalón unitario aplicadas de forma separada en la entrada de perturbación $d(t)$ y en la actuación $u(t)$	63
3.3. Diagrama de bloques del control PID para diabéticos de tipo 1	64
3.4. Control PID del sistema con los parámetros obtenidos de forma automática en Matlab ($K_P = 0,139$, $K_I = 0,000309$, $K_D = 15,7$) y un tiempo de muestreo de $T_S = 5$ minutos.	65
3.5. Ajuste de los parámetros del controlados PID mediante el método iterativo.	66
3.6. Control PID del sistema con los parámetros obtenidos mediante el método iterativo, comparado con el control inicial.	67
3.7. Diagrama del control MPC realizado en Simulink.	68
3.8. Configurador del bloque MPC de Simulink	69
3.9. Proceso de ajuste del controlador MPC. Simulación paramétrica variando el cociente $w_{\Delta U}/w_y$ para diferentes horizontes de predicción PH . La línea sólida se corresponde con el máximo valor alcanzado y la línea discontinua con el mínimo valor alcanzado en la salida durante la simulación.	70
3.10. Simulación del controlador MPC ajustado para un día con tres comidas con $w_{\Delta U}/w_y = 2,2$ y un horizonte de predicción de $PH = 150$ minutos.	71
4.1. Plataforma de computación Raspberry Pi modelo 3.	73
4.2. Plataforma experimental con Raspberry Pi Modelo 1 y WiFi USB.	74
4.3. Configuración de los modelos de Simulink para su ejecución en Raspberry Pi.	75
5.1. Concentración de glucosa e infusión de insulina para el PID y el MPC.	79
5.2. Variación en el control para el PID y el MPC en pacientes con intolerancia y sensibilidad a la glucosa.	80
C.1. Configuración de los modelos de Simulink para su ejecución en Raspberry Pi.	108

Índice de tablas

2.1. Parámetros del modelo dinámico glucosa-insulina para la absorción oral de glucosa. . .	36
2.2. Parámetros del modelo dinámico glucosa-insulina para el compartimento de glucosa. .	41
2.3. Parámetros del modelo dinámico glucosa-insulina para el compartimento de insulina. .	42
2.4. Parámetros del modelo dinámico glucosa-insulina para la producción endógena de glucosa.	43
2.5. Parámetros del modelo dinámico glucosa-insulina para el consumo de insulina indepen- diente de la glucosa.	43
2.6. Parámetros del modelo dinámico glucosa-insulina para la producción de insulina en el páncreas.	44
2.7. Parámetros del modelo dinámico glucosa-insulina para la excreción renal de glucosa. .	46
2.8. Efecto producido por la modificación de los parámetros del modelo.	49
2.9. Parámetros del modelo dinámico glucosa-insulina para la infusión de insulina.	52
2.10. Parámetros del modelo de sensor CGM	56
5.1. Comparativa entre el control PID y el control MPC	81

Parte I

Introducción

Resumen

En este trabajo se plantea un sistema automático para el control de los niveles de glucosa en sangre en personas diabéticas mediante la infusión subcutánea de insulina. El trabajo se divide en dos grandes bloques. En primer lugar, se plantea un modelo matemático de la dinámica glucose-insulina en el organismo y de un sensor CGM (continuous glucose monitoring) commercial. En Segundo lugar, se utiliza dicho modelo para el diseño de un lazo cerrado de control utilizando un controlador PID y una estrategia de control óptimo MPC (model predictive control). Finalmente, se plantea la implementación de ambos controladores en la plataforma hardware de bajo coste Raspberry Pi.

Palabras clave: Páncreas artificial, PID, MPC, CGM, Diabetes.

Abstract

In this work an automated control system for blood glucose levels regulation in diabetic people is developed. The task is split in two main blocks. Firstly, a mathematical model of the glucose-insulin dynamics in the body is developed as well as a CGM (continuous glucose monitoring) sensor model. Secondly, the developed models are used in the design of two closed-loop control strategies using, PID and MPC (model predictive control) algorithms. Both controllers are implemented in the low cost hardware platform Raspberry Pi.

keywords: Artificial pancreas, MPC, PID, CGM, Diabetes.

Introducción y Estado del Arte

En este capítulo se introduce el problema de la diabetes mellitus y su monitorización y control mediante dispositivos CGM (continuous glucose monitoring). En primer lugar, se describen algunos términos relacionados con la diabetes que pueden resultar de utilidad para la comprensión de la memoria.

Tras ello, se hace una descripción de la enfermedad y de como el uso de la ingeniería y las TIC puede ayudar a su tratamiento. A continuación, se sitúa el trabajo dentro de su contexto y se exponen las razones que han motivado la realización del mismo.

El capítulo continúa con una revisión del estado del arte en diferentes aspectos relacionados con el tratamiento de la diabetes mediante la monitorización de la glucosa en sangre: tecnologías utilizadas para su sensado, estrategias para el procesado de las señales obtenidas, modelos matemáticos para el control en lazo cerrado y soluciones comerciales existentes. En el estado del arte se hace especial hincapié en los temas más relevantes para el trabajo realizado.

Finalmente, se presentan los temas abordados en el presente trabajo y se evalúan los objetivos conseguidos, acabando con una descripción de la organización de la memoria.

1.1. Definiciones

Células alfa: Células presentes en el páncreas cuya función es la secreción de la hormona glucagón.

Células beta: Células presentes en el páncreas cuya función es la secreción de insulina.

CGM: Continuous Glucose Monitoring, conjunto de tecnologías que permiten obtener medidas periódicas de la concentración de glucosa en sangre.

Ciclo circadiano: Periodo de tiempo cíclico (normalmente con una duración de un día) durante el cual algunas variables fisiológicas ven modificado su valor.

Glucosa: Es la principal forma de almacenamiento de carbohidratos en el organismo, se almacena principalmente en el hígado y se distribuye mediante el sistema circulatorio.

Glucagon: Es una hormona que produce el efecto contrario a la insulina, se segrega en el páncreas y estimula la producción de glucosa en el hígado.

Hiperglucemia: Estado en el que la concentración de glucosa presenta un valor anormalmente alto.

Hipoglucemia: Estado en el que la concentración de glucosa presenta un valor anormalmente bajo.

Insulina: Es una hormona producida por el páncreas cuya función es regular la cantidad de glucosa presente en la sangre, variando por tanto su concentración.

Periodo postprandial: Tiempo que transcurre después de una comida mientras esta tiene efectos sobre el organismo.

1.2. Introducción al problema

En esta sección describe la diabetes mellitus y su control y tratamiento. Por otro lado, se discuten los diferentes aspectos en los que la ingeniería puede realizar aportaciones para aumentar la automatización en el tratamiento de la enfermedad.

1.2.1. Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus comprende a un conjunto de enfermedades que afectan al metabolismo, siendo su principal consecuencia concentraciones anormalmente altas de glucosa en el torrente sanguíneo. Dependiendo del tipo de diabetes existen diferentes factores causantes del nivel elevado de glucosa como: intolerancia a la glucosa, intolerancia a la insulina, producción irregular o inexistente de insulina entre otros.

En la figura 1.1 se puede comprobar la gran diferencia en la concentración de glucosa entre una persona sin diabetes (línea inferior) y dos personas con diabetes (las dos líneas superiores) durante un día en el que se han realizado tres comidas.

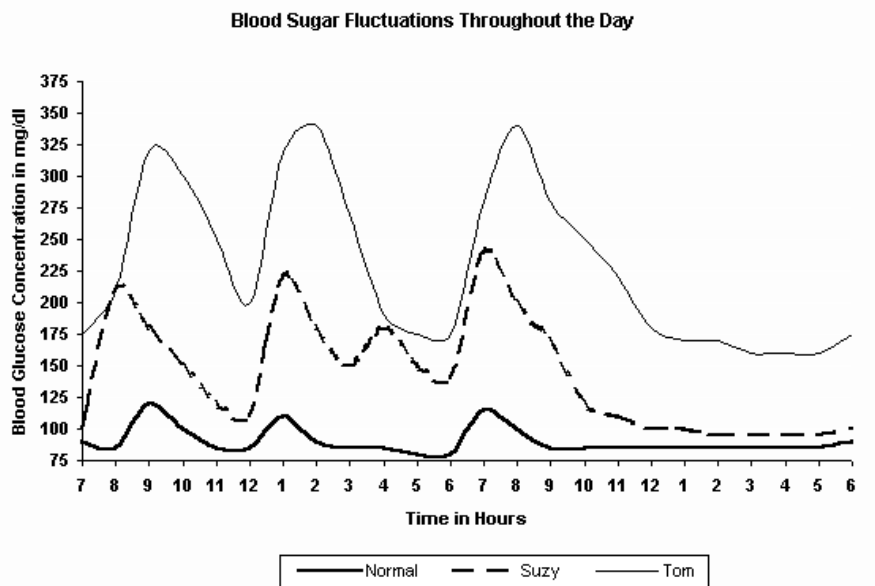


Figura 1.1: Comparación de la concentración de glucosa en sangre entre una persona sin diabetes y dos personas diabéticas. Fuente <http://www.phlaunt.com/diabetes/43067769.php>

Antes de describir cada tipo de diabetes conviene explicar brevemente el mecanismo de regulación de la concentración de glucosa en el cuerpo humano. Esta función es llevada a cabo principalmente por el páncreas y en menor medida por el hígado y los riñones, a través de las hormonas glucagón e insulina. Para el correcto funcionamiento del organismo es necesario que los niveles de glucosa se mantengan

en un determinado intervalo dado que, si son demasiado elevados (hiperglucemia) o demasiado bajos (hipoglucemia), aparecerán síntomas como mareos que podrán desencadenar trastornos más graves.

La forma que tiene el organismo de regular la concentración de glucosa es mediante el empleo de dos hormonas: glucagón e insulina. Ambas son segregadas por el páncreas en mayor o menor cantidad dependiendo de la concentración de glucosa del organismo en un instante dado:

- Cuando la glucosa se encuentra por encima de un determinado umbral, se segregará más insulina que glucagón, lo que hará que la glucosa pueda ser absorbida por la grasa del organismo. La secreción de insulina se realiza mediante las denominadas células beta.
- Cuando la glucosa se encuentra por debajo de dicho umbral, se inhibirá la producción de insulina, generándose glucagón el cual será convertido en glucosa por el hígado y liberado al torrente sanguíneo. La secreción de glucagón es llevada a cabo por las denominadas células alfa.

Los diferentes tipos de diabetes mellitus afectan a múltiples partes del proceso de regulación de glucosa [4]:

Diabetes de tipo 1: Es una enfermedad autoinmune en la que el páncreas pierde la capacidad de producir células beta y por tanto la generación de insulina por el organismo es nula. En el caso de los diabéticos de tipo 1 toda la insulina debe ser administrada de forma externa. La diabetes de tipo 1 se suele detectar a edades tempranas.

Diabetes de tipo 2: A diferencia de la diabetes tipo 1, en este caso el cuerpo si produce insulina pero o bien no se genera la insulina suficiente para regular correctamente el organismo o bien se desarrolla tolerancia a la misma, siendo necesaria una mayor cantidad para compensar el mismo nivel glucosa. Este tipo de diabetes suele aparecer derivada de malos hábitos alimenticios entre otras causas.

Diabetes gestacional: Es similar a la diabetes de tipo 2, produciéndose de forma temporal durante el embarazo no siendo capaz el organismo de producir suficiente insulina o desarrollando resistencia a la misma.

Actualmente, las personas con diabetes de tipo 1 representan alrededor del 10% de la población de diabéticos siendo el resto casi en su totalidad diabéticos de tipo 2. En algunos países como Estados Unidos o India, está alcanzado el nivel de epidemia [5]. Este hecho está motivando cada vez más la investigación en diferentes aspectos de la enfermedad, no solo desde el punto de vista médico sino también desde un punto de vista ingenieril, con vistas a lograr que el tratamiento sea lo más sencillo y autónomo posible.

1.2.2. Tratamiento de la diabetes

Puesto que en la actualidad no existe una cura para la diabetes, únicamente es posible su tratamiento. En los pacientes con diabetes de tipo 1 es necesario seguir por un lado un estilo de vida saludable con ejercicio moderado y dieta específica, que evite grandes cantidades de carbohidratos. Por otro lado, se ha de llevar un control de la glucosa en sangre de forma diaria e inyectar insulina para compensar las subidas de glucosa producidas por la ingesta de alimentos.

El tratamiento de la diabetes como se lleva a cabo hoy en día, comenzó alrededor de los años 70 con los avances en la monitorización de glucosa, dada la aparición de métodos para estimar la concentración de la misma a partir de una pequeña muestra de sangre (una gota). A grandes rasgos, el paciente lleva un diario con las medidas de glucosa en sangre y su dieta, calculando de forma aproximada la insulina necesaria en un proceso que se asemeja a un rudimentario lazo de control en lazo cerrado con realimentación negativa.

Esta forma de controlar la enfermedad es laboriosa y requiere una implicación del paciente muy alta tanto en el control de su dieta, como en el control de los niveles de glucosa y de las cantidades de insulina a inyectar. Este control riguroso puede ser complicado en niños con diabetes de tipo 1 o en

adultos a los que se ha diagnosticado diabetes de tipo 2 a una edad avanzada en los que será difícil inculcar nuevos hábitos.

Con estos dos grupos de pacientes en mente, se han desarrollado en los últimos años una serie de dispositivos tanto para la medición continua de la glucosa en sangre (lo que permite un control más fino que si únicamente se tienen medidas puntuales de su concentración) como para la infusión continua de insulina de forma externa (bombas de insulina). Estas tecnologías eran comunes en hospitales, pero no han aparecido en el mercado doméstico hasta la última década cuando se ha conseguido su miniaturización y una forma de operar suficientemente sencilla para que su uso por los pacientes sea seguro.

La popularización de estos dispositivos, tanto para la medida de la concentración de glucosa como para la infusión subcutánea de insulina, abre a la puerta numerosas innovaciones que buscan como objetivo último la completa automatización del control y tratamiento de la diabetes, tratando de imitar de la manera más fidedigna posible las funciones realizadas por el páncreas y que están disminuidas o ausentes en las personas diabéticas. Un dispositivo así, podría denominarse *páncreas artificial*.

1.2.3. El páncreas artificial y sus elementos

El desarrollo de un “páncreas artificial” completamente funcional y seguro para el usuario está aún lejos de conseguirse pero existen múltiples problemas que pueden ser abordados de forma independiente, con vistas a la consecución de este objetivo. En la figura 1.2 se muestra un diagrama que contiene los principales elementos que han de considerarse a la hora de abordar el desarrollo de un sistema automatizado para el control de la glucosa en sangre.

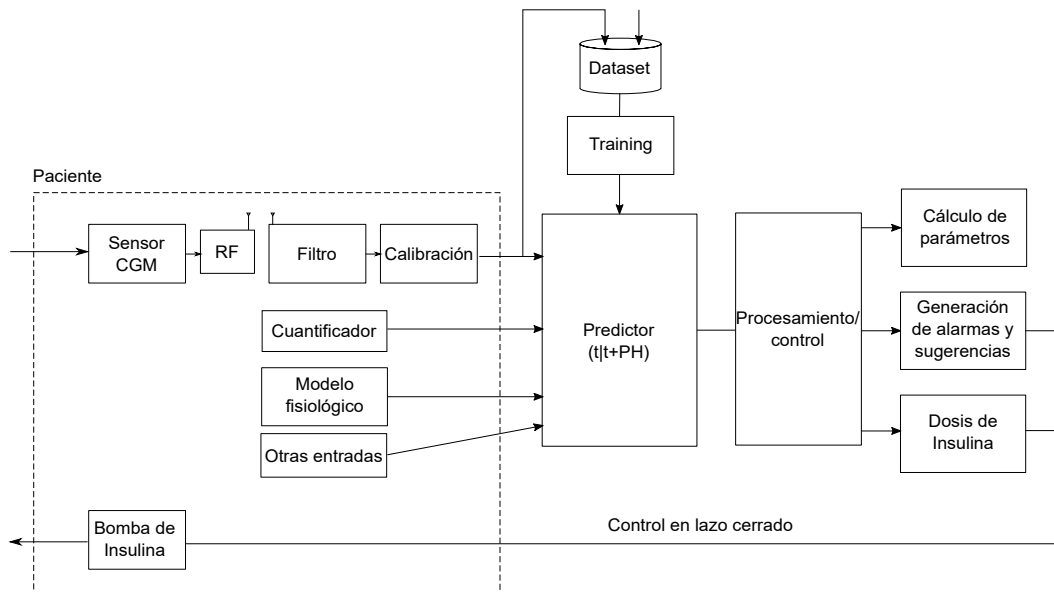


Figura 1.2: Diagrama de bloques, sistema de procesamiento de perfiles CGM

Desde el punto de vista del desarrollo de los diferentes elementos, nos encontramos un problema multidisciplinar que involucra diferentes ramas de la ciencia y la ingeniería como el desarrollo de sensores, la transmisión segura de la información, procesamiento de señal, desarrollo de modelos matemáticos de sistemas físicos, control en lazo cerrado y uso de las TIC (tecnologías de la información y las comunicaciones).

En primer lugar encontramos la monitorización de las diferentes variables involucradas en el control de la enfermedad mediante el uso de sensores. La variable principal a regular es la concentración de

glucosa en sangre por lo que conseguir una medida fiable y de forma poco invasiva de la misma es probablemente el aspecto más importante. Las diferentes tecnologías para realizar esta función se discuten en la sección 1.3.1 junto con las características deseables en los sensores y algunos de los dispositivos comerciales existentes en el mercado.

Además de la glucosa en sangre, diversos estudios han demostrado que es posible obtener información valiosa de cara al control de la enfermedad midiendo variables como el ritmo cardíaco o las calorías consumidas por el paciente (ver sección 1.3.6).

El procesamiento de esta información se lleva a cabo buscando dos objetivos complementarios entre sí. Por un lado la predicción de tendencias y de valores futuros de las variables de interés que sirvan tanto para la generación de alarmas como para el control en lazo cerrado. Por otro lado, el control en lazo cerrado que pretende conseguir el cálculo en tiempo real de la insulina que el paciente necesita en cada instante. El estado de desarrollo actual de estos aspectos se discute en las secciones 1.3.6 y 1.3.8.

De forma adicional, estos procesos (predicción, control y medida de las variables) se benefician en gran medida del uso de modelos matemáticos que puedan representar de la forma más precisa posible tanto el comportamiento de diversas variables relacionadas con la concentración de glucosa como la dinámica de los sensores. En la sección 1.3.5, se discuten algunos modelos y a lo largo del trabajo se presenta la implementación de uno de ellos.

El último aspecto que se ha de considerar es la actuación. Esto es, la infusión de insulina al paciente de forma poco invasiva y con la menor intervención externa posible. En la sección 1.3.2 se comentan los dispositivos comerciales para esta función.

1.3. Estado del arte

En esta sección se presenta un estudio del estado del arte en las diferentes áreas de conocimiento analizadas en la sección anterior, con respecto al desarrollo del páncreas artificial. De forma resumida, se presenta una visión de los avances en: sensores de concentración de glucosa, tratamiento de los datos obtenidos, calibración y filtrado, modelos matemáticos y control en lazo cerrado.

1.3.1. Sensores

Actualmente existen diversas tecnologías para monitorizar el nivel de glucosa. Idealmente, los sensores utilizados para tal fin deberían poseer las siguientes características:

- Selectividad respecto a la glucosa (ser sensibles únicamente a cambios en la glucosa sin verse afectados en gran medida por otras variables).
- Respuesta predecible y reproducibilidad de la señal.
- Respuesta rápida.
- Fabricación en serie, con características iguales en todos los sensores y a bajo coste.
- Larga duración.
- No invasivo y soportable por el paciente.
- Necesidades mínimas de calibración y datos en tiempo real.

Sin embargo, esto está muy alejado de la realidad, puesto que las tecnologías más utilizadas, aguja subcutánea y *fingerstick* son invasivas y solo la primera ofrece monitorización continua.

Los sensores se pueden clasificar en función de su relación con el paciente, es decir si son invasivos o no. En función de si proporcionan medidas de forma continua a intervalos regulares o de forma discreta a discreción del usuario. Y a partir de su principio de funcionamiento, es decir, el medio que

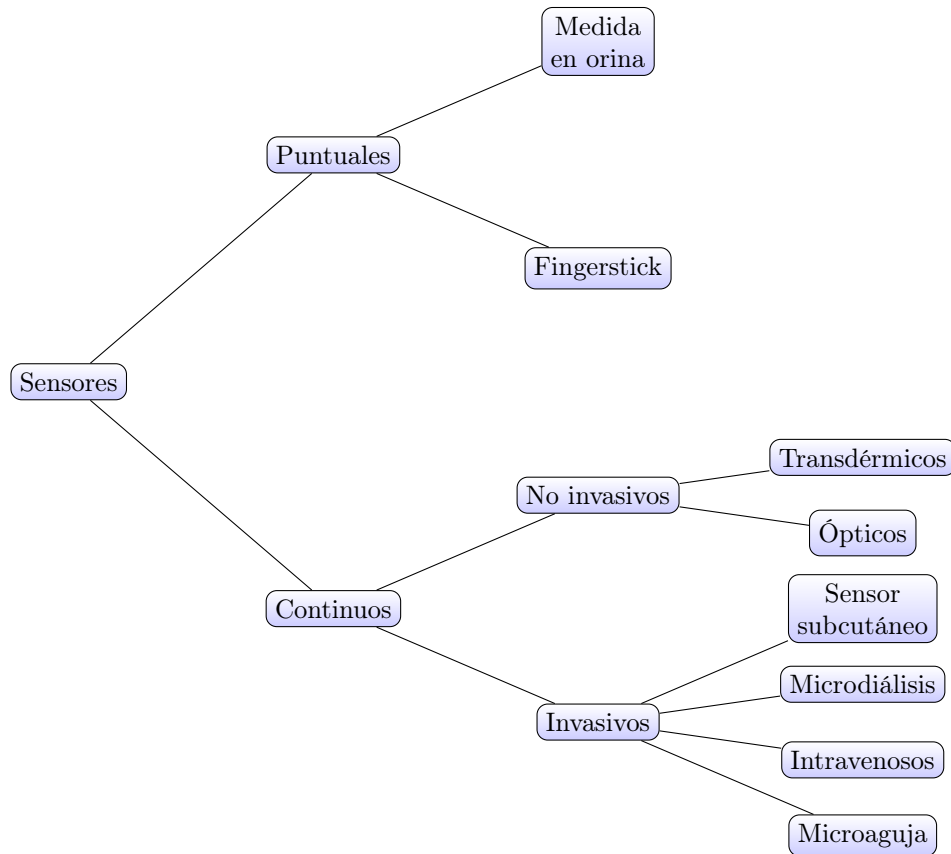


Figura 1.3: Clasificación sensores de glucosa

se utiliza para estimar la concentración de glucosa (sangre, orina, fluido intersticial,...) y la tecnología para convertir dicha medida en una señal eléctrica.

En la figura 1.3 se muestran las más comunes. Dentro de las tecnologías mencionadas en el gráfico, las más populares a nivel doméstico son las que miden la glucosa en el fluido intersticial bien mediante una microaguja o bien mediante microdiálisis y las que realizan medidas puntuales (*fingerstick*), pero merece la pena comentar otras tecnologías que se encuentran en desarrollo como las ópticas o el sensor subcutáneo.

En [6] y [7] se realiza una revisión de los métodos utilizados en algunos dispositivos comerciales y de las tendencias actuales en las tecnologías de monitorización de glucosa.

1.3.2. Monitorización continua

En los métodos de monitorización continua de glucosa, denominada CGM por sus siglas en inglés (*continuous glucose monitoring*), se busca obtener medidas de forma periódica a intervalos de tiempo pequeños (entre uno y cinco minutos) y regulares. Este tipo de sensores son los más adecuados a la hora de plantear un control en lazo cerrado que pretenda imitar el comportamiento del páncreas.

Dentro de los sensores que permiten motorización continua, encontramos aquellos que se basan en la reacción de oxidación de la glucosa y los que utilizan tecnologías ópticas o de ultrasonidos. Existiendo en el primer caso métodos invasivos y no invasivos.

Antes de pasar a describir las diferentes tecnologías de sensado, es interesante explicar de forma intuitiva el proceso de oxidación de la glucosa mediante la enzima denominada glucosa-oxidasa o GO_x

puesto que es utilizado por varios tipos de sensores utilizados en la estimación de la concentración de glucosa en sangre.

Estos sensores que se basan en este principio no utilizan sangre para realizar la medida sino que aprovechan que los niveles de glucosa en el fluido intersticial, son similares a los del plasma sanguíneo, apareciendo únicamente un desfase temporal entre ambas magnitudes. La forma de medir la cantidad de glucosa por unidad de volumen en el fluido intersticial pasa por poner este en contacto con la encima glucosa-oxidasa que provocará una reacción química de reducción en la que la glucosa perderá una molécula de oxígeno (O_2).

En la reacción de reducción se genera junto con los productos (peróxido de hidrógeno y otros) también una corriente eléctrica proporcional a la cantidad de moléculas de oxígeno que ha perdido la glucosa y que, por tanto, es proporcional a la concentración de glucosa en el fluido intersticial. La diferencia entre los sensores que se basan en este principio radica en como se obtiene el fluido intersticial o como se realiza la medida de la corriente y su traducción a un valor numérico de concentración de glucosa.

Métodos mínimamente invasivos

Microdiálisis:

En la microdiálisis se extrae el fluido intersticial, colocándose el sensor en el exterior donde se determina la concentración mediante el principio de oxidación de la glucosa. Aunque el sensor, al encontrarse en el exterior, está protegido de las reacciones del sistema inmune, los cambios en el entorno de la fibra utilizada para extraer el fluido reducen la precisión de la medida. Puesto que el sensor no se deteriora solo es necesaria una calibración diaria. Esta tecnología era utilizada en el dispositivo *Glucoday* [8].

Electrodo implantable:

Dentro de la monitorización continua, los sensores más extendidos son los que insertan un electrodo o microaguja bajo la piel, explotando el principio de oxidación de la glucosa para generar una corriente proporcional a la cantidad de glucosa en el líquido intersticial.

En este caso, a diferencia de la microdiálisis donde el fluido intersticial pasa al exterior de la piel, la reacción de reducción y por tanto la corriente eléctrica se producen bajo la piel. Esto aumenta la precisión de la medida pero genera un problema de degradación del sensor, puesto que el sistema inmune del organismo ataca al electrodo al ser un elemento extraño. A pesar de los inconvenientes, los sensores tienen una vida útil que puede superar el mes de duración y las derivas en la medida producidas por su deterioro pueden ser corregidas mediante sucesivas calibraciones.

En la Figura 1.4 se muestra el electrodo de la compañía Medtronic donde se pueden apreciar los diferentes elementos necesarios para realizar la medida. Por un lado encontramos un electrodo, en este caso de oro, a través del cual viajará la corriente eléctrica. El electrodo se recubre de la encima GO_x que provoca la reacción de reducción de la glucosa y el conjunto está protegido por una capa de material semi-permeable que tiene una doble función. Por un lado minimizar la degradación y, por otro lado, evitar reacciones alérgicas en el portador del sensor.

Métodos no invasivos

Con sensor electroquímico:

En el GlucoWatch (ya retirado del mercado) [9], se extraía fluido intersticial mediante un proceso de iontoforesis, consistente en la aplicación de corriente continua para permitir circular a los iones a través de la piel. Es decir, se forzaba la salida del líquido intersticial a través de los poros de la piel. El líquido extraído se analizaba en el exterior de la piel poniéndolo en contacto con la encima GO_x .

Puesto que la medida se realizaba de forma externa y además de una manera más expuesta que en la micro-diálisis se producía una pérdida de precisión importante con respecto a otras tecnologías



Figura 1.4: Electrodo sistema de monitorización continua, fuente: <http://www.diabetesforecast.org/2014/05-may/anatomy-of-a-cgm-sensor.html>

debido a factores como el movimiento del portador, sudor o cambios en la temperatura exterior. La principal ventaja que presenta este método es que es poco molesto para el usuario, además, en los estudios realizados se pudo comprobar que los resultados eran similares en entornos clínicos y cuando el usuario hacía “vida normal”, lo que implica gran facilidad de uso.

Ultrasonidos:

Actualmente se están haciendo pruebas para propiciar la liberación de fluido intersticial excitando la piel con ultrasonidos, buscando conseguir dispositivos similares al *glucowatch* mencionado en la sección anterior que sean lo menos invasivos posible.

También mediante el uso de ultrasonidos pero de una forma más clásica, se está buscando la relación entre la concentración de glucosa en el fluido intersticial y las características del eco generado por ondas de sonido enviadas a través de la piel. Junto a la medida de la impedancia acústica se realizan también medidas de la transferencia de calor y de la impedancia de la piel. Siguiendo este método se desarrolló un prototipo (*Glucotrack*) que podía obtener medidas con una cadencia de 1 minuto aproximadamente [10]. El atractivo principal de este método es la necesidad de calibraciones menos frecuentes (varios días entre calibraciones). Como contra, su miniaturización es menor que la de otros como los basados en micro-diálisis o electrodo.

Sistemas comerciales para monitorización continua de glucosa.

Dexcom G4

Se compone de un sensor implantable, un transmisor y un receptor. Las medidas se transmiten mediante RF (2.4 GHz).

- El alcance del transmisor es de aproximadamente 6 metros.
- La batería dura alrededor de 6 meses, siendo necesario reemplazar el transmisor cuando se agota.
- Los sensores duran una semana (según el fabricante) pero hay usuarios que los llevan hasta que las medidas comienzan a presentar mucho error o el receptor deja de detectarlo, estirando su

vida útil hasta las tres semanas.

En el receptor se puede introducir información sobre la insulina, el ejercicio y las comidas. Proporciona información sobre tendencias y valores pasados.

Cuando se sustituye el sensor hay un tiempo muerto de 120 minutos hasta que puede realizarse la primera calibración, que requiere dos muestras. Tras la primera calibración, el fabricante recomienda calibrar al menos una vez cada 12 horas mediante una medida de glucosa en sangre. Por otro lado, se recomienda que la calibración no se haga durante periodos de glucosa baja ni cuando se hayan tomado medicamentos que contengan paracetamol.

Minimed 530G



Figura 1.5: Sensor CGM Enlite y bomba de insulina Medtronic Minimed 530g (fuente: www.diatrube.com).

El dispositivo *Minimed 530G* (figura 1.5) se compone de un sistema de monitorización CGM y una bomba de insulina. La calibración del sensor se realiza de forma similar a la del Dexcom G4, existiendo un tiempo muerto de adaptación del sensor de 120 minutos y dos calibraciones iniciales separadas 6 horas entre sí. La introducción de las medidas en sangre se puede realizar de forma automática si se utiliza un dispositivo compatible como el *Contour Next Link* de Bayer.

La bomba de insulina permite fijar una cantidad basal de insulina e inyectar bolos.

En cuanto a la transmisión de los datos, estos pasan del sensor a la bomba mediante RF y se visualizan en ella.

1.3.3. Medidas puntuales de la concentración de glucosa

A partir de una muestra de sangre - *fingerstick*

Los dispositivos para realizar medidas de glucosa puntuales a partir de una muestra de glucosa se popularizaron a partir de los años 70 para ayudar a realizar un control más consciente de la enfermedad.

Actualmente los dispositivos más populares para utilizar este método son los denominados *fingerstick*, que incorporan en un único dispositivo el sensor y el método de visualización. Este tipo de sistemas es imprescindible incluso si se utiliza como complemento un medidor continuo puesto que proporcionan medidas suficientemente precisas como para calibrar estos últimos o tomar decisiones clínicas.

Otras tecnologías

Se ha encontrado que también es posible estimar la concentración de glucosa en sangre a partir de la contenida en la mucosa de la región ocular, midiendo estudiando cambios en el espectro luminoso cuando esta se somete a iluminación junto a sustancias fluorescentes. Basándose en este principio se desarrollaron unas lentillas [11] que junto a un dispositivo externo permitían estimar la concentración de glucosa en sangre.

1.3.4. Tratamiento de las señales procedentes de dispositivos CGM

Calibración y filtrado

El proceso de calibración trata de que la señal obtenida a partir del sensor CGM y los niveles reales de glucosa en sangre se parezcan lo más posible. En la calibración hay que lidiar con diferentes problemas:

- El ruido del sensor y sus características particulares.
- La dinámica BG-IG (entre la glucosa en sangre y el líquido intersticial).
- El deterioro del sensor

Los dispositivos comerciales disponen de un sistema de calibración que solicita al usuario medidas tomadas con un dispositivo *fingerstick*, cuya función principal es ajustar la ganancia entre la glucosa medida en el fluido intersticial y la glucosa en sangre real, ignorando el desfase entre ambos valores.

Por ejemplo, el fabricante de MiniMed¹ recomienda calibrar cada vez que se cambia el sensor y una calibración mínima cada 12 horas en periodos donde no se haya comido recientemente, pudiéndose calibrar más veces para mejorar la precisión.

Por otro lado, los datos que se muestran al usuario han sufrido un filtrado. El tipo de filtro utilizado por cada dispositivo es, en general, desconocido. Por las patentes disponibles analizadas en [12] y [13], se conoce que los dispositivos de Medtronic realizan una media ponderada de k muestras y en el dispositivo Seven Plus de DexCom se utiliza un filtro IIR (infinite impulse response). Mediante este tipo de filtros, se busca reducir el ruido de alta frecuencia que aparece en la señal, minimizando la cantidad de información eliminada.

Dada la complejidad de la señal obtenida mediante los sensores CGM y la cantidad de factores que influyen en su deterioro (envejecimiento del sensor, punto de aplicación, ruido de medida y otras características intrínsecas al paciente), fijar los parámetros del filtro a priori no es la alternativa más adecuada, puesto que no permite adaptar el filtro a cada paciente. Por otro lado, debe tenerse en cuenta que el filtro se ha de implementar en un dispositivo portable y debe funcionar en tiempo real.

En [12] se propone el uso de un filtro de Kalman cuyos parámetros se calculan online, para adaptar el SNR (signal to noise ratio) entre individuos. En esta alternativa, se considera que la medida de glucosa actual $u(t)$ está representada por una doble integración (*random walk model*):

$$u(t) = 2u(t-1) - u(t-2) + w(t) \quad (1.1)$$

Donde $w(t)$ es ruido gaussiano de media cero y varianza λ^2 . Por otro lado, el ruido de estimación tiene varianza σ^2 . Para estimar λ^2 y σ^2 se utiliza una ventana de 6 horas.

En [13] los mismos autores proponen una alternativa similar, recurriendo a un filtro bayesiano en lugar de al filtro de Kalman y comparando ambas alternativas. Los resultados obtenidos mediante ambos métodos son mucho mejores que los obtenidos mediante filtros con parámetros fijos, siendo superior el filtro bayesiano al filtro de Kalman. Por otro lado, se mencionan algunos problemas que surgen a la hora de diseñar filtros para este tipo de señales:

¹<https://www.medtronic-diabetes.co.uk/customer-support/cgm-sensors>

- No siempre se dispone de la señal original, siendo desconocido el proceso a la que esta ha sido sometida por el dispositivo comercial.
- Al no conocerse la dinámica BG-IG, es difícil distinguir que parte del ruido pertenece a la medida y que parte a este proceso.
- Estudiando la correlación entre la señal de error y la señal original, se llega a la conclusión de que la consideración de que el ruido es gaussiano es suficientemente buena.

Un problema adicional a tener en cuenta, es el modelado del error de medida que en los métodos de calibración propuestos se toma como ruido aditivo. En [14] tratan de modelar el error del sensor realizando un estudio sobre 36 pacientes a los que se colocaron cuatro sensores (del dispositivo Dexcom SEVEN Plus) simultáneos, para tratar de correlar las medidas entre ellos.

La propuesta pretende presentar, además de el modelado del error para el Dexcom SEVEN Plus, una metodología extensible a otros dispositivos. De forma resumida, la monitorización del sensor i (CGM_i) se representa como la “interpretación” que hace el sensor i de la medida de glucosa en el fluido intersticial junto con una componente de ruido aditivo, tal que:

$$CGM_i(t) = IG_{S_i}(t) + w_i(t) \quad (1.2)$$

Para modelar el retraso entre la glucosa en sangre y el fluido intersticial, se recurre a un sistema de orden 1. Para tener en cuenta las características de cada sensor y su envejecimiento, se añaden parámetros que controlan la ganancia y el offset y se permite que estos varíen en el tiempo. Por otro lado, el ruido de cada sensor se caracteriza mediante un sistema autoregresivo:

- $IG(t) = \frac{1}{\tau} e^{-t/\tau} * BG(t)$
- $IG_{S_i}(t) = a_i(t)IG(t) + b_i(t)$

Donde $a(t)$ y $b(t)$ son polinomios. El resultado que se presenta es una FDP (función de densidad de probabilidad) para cada parámetro estimado (τ, a, b) y las correlaciones entre las medidas dadas por los diferentes sensores. Analizando los datos, se llega a las siguientes conclusiones:

- El retraso τ tiene una gran variabilidad entre individuos, por lo que su modelado es la pieza clave para obtener una buena estimación del error.
- Realizar medidas simultáneas permite obtener mejores modelos, puesto que ha dejado entrever que gran parte del error se debe al mal modelado de la dinámica BG-IG.
- El filtrado que realizan los fabricantes de cada dispositivo no es conocido, siendo un factor limitante a la hora de tratar los datos, puesto que no se sabe que información ha sido eliminada. Para compensar esto, el experimento se realizó sin aplicar ninguna calibración, haciendo la misma a posteriori mediante medidas de la glucosa en sangre periódicas que se realizó a cada sujeto.
- Como tarea futura, plantean estudiar la influencia de la colocación del sensor que, por otro lado, está limitada puesto que este solo está médicamente aprobado para ser colocado en el abdomen.

Además de los problemas de exactitud de los sensores CGM, la medida presenta ruido aditivo solapándose el espectro de este con el de la medida. La solución más inmediata es el filtrado paso bajo pero aparecen algunas limitaciones. Como el ruido está solapado con la señal hay que tener cuidado de no distorsionarla demasiado (para no dejar inútiles las medidas) ni introducir demasiado retraso (que haría imposible predecir la hipoglucemia).

Algunas de las soluciones propuestas son una media móvil asignando pesos a las muestras según su antigüedad o un filtro de Kalman tomando como modelo un doble integrador. La ventaja del filtro de Kalman respecto a la media móvil, es que el primer método se ve afectado por el cambio de sensor ya que los parámetros son diferentes para cada uno.

Los mismos autores en [13] proponen un método de filtrado adaptativo en el que los parámetros se recalculan *online* para tener en cuenta la variabilidad del sensor y abordan la problemática de la generación de alarmas cuando la señal no está correctamente filtrada.

Otro problema es el ruido impulsivo que aparece debido a los movimientos del paciente. Puesto que se hace vida normal durante la motorización, cualquier movimiento brusco puede hacerlo vibrar generando una medida no válida si este coincide con el muestreo.

Para el segundo problema, se propone recurrir al filtrado no lineal (por ejemplo un filtro de mediana para discriminar valores extraños).

1.3.5. Modelos fisiológicos y control

En la literatura de predicción de valores futuros de glucosa y de asistencia a las decisiones, en ocasiones se propone el uso de modelos matemáticos para caracterizar el comportamiento de la insulina en el torrente sanguíneo y la aparición de glucosa ingerida por vía oral.

Estos modelos no pretenden ser una representación totalmente fiel del organismo pero si caracterizar con suficiente fidelidad los aspectos más importantes. A la hora de plantear un control en lazo cerrado de la infusión de insulina en una persona diabético, lo más importante es conocer por un lado como se comporta la insulina al introducirse en el torrente sanguíneo y, por otro lado, como evoluciona la glucosa en los periodos de ingesta de carbohidratos.

Además de como base para el diseño de sistemas de control en lazo cerrado, el uso de modelos fisiológicos que representen el comportamiento del organismo, sirve para la generación de *pacientes virtuales* sobre los que se pueden realizar experimentos (variación de los parámetros, modificaciones, ...) que no es posible ejecutar sobre pacientes reales.

Absorción oral de glucosa

Las ecuaciones que modelan la absorción de la glucosa son relativamente sencillas y para su obtención se plantea el recorrido de la misma como un modelo de compartimentos. En [15] se plantean dos modelos (uno lineal y otro no lineal) y se comparan con dos modelos previos.

Modelo Lehmann and Deutsch:

$$\begin{cases} \dot{q}_{gut}(t) = -k_{abs}q_{gut}(t) + G_{empt}(t) \\ Ra(t) = f \cdot k_{abs} \cdot q_{gut}(t) \end{cases} \quad (1.3)$$

Donde:

- $q_{gut}(t)$ representa la cantidad de glucosa en el sistema digestivo y su derivada la diferencia entre el ritmo al que circula la glucosa y el ritmo a la que es absorbida por el intestino.
- $G_{empt}(t)$ es la función que representa el vaciado del estómago.
- k_{abs} es la proporción de glucosa que es absorbida en el intestino.
- f es la fracción de la glucosa absorbida que pasa al torrente sanguíneo.
- $Ra(t)$ es el ratio de aparición de la glucosa en el torrente sanguíneo.

En este caso, G_{empt} se representa mediante un trapecio.

Elashoff Model:

Este modelo tiene las mismas ecuaciones que el anterior, pero utiliza una función no lineal (exponencial) para representar el vaciado del estómago. El ritmo al que el estómago se vacía es desconocido, pero se cree que depende de:

- Cantidad de nutrientes.
- Densidad energética de los alimentos.
- Contenido total en el estómago.

Teniendo un comportamiento exponencial que se va haciendo más lineal conforme aumentan las tres cantidades mencionadas.

Cobelli:

El modelo propuesto por Cobelli [15] se basa en los anteriores, pero tiene en cuenta la disolución de la glucosa en el estómago:

$$\begin{cases} \dot{q}_{sto1}(t) = -k_{21}q_{sto2}(t) + D\delta(t) \\ \dot{q}_{sto2}(t) = -k_{empt}q_{sto2}(t) + k_{21}q_{sto1}(t) \\ \dot{q}_{gut}(t) = -k_{abs}q_{gut}(t) + k_{empt}q_{sto2}(t) \\ Ra(t) = f \cdot k_{abs} \cdot q_{gut}(t) \end{cases} \quad (1.4)$$

Donde:

- D representa los sólidos ingeridos.
- q_{sto1} y q_{sto2} representan la cantidad de glucosa sólida y disuelta respectivamente.
- k_{empt} es el equivalente a G_{empt} .

Se realizan dos propuestas, un modelo lineal donde k_{empt} es una constante y un modelo no lineal donde k_{empt} es una función hiperbólica que intenta describir el vaciado del estómago en función de la cantidad de glucosa restante.

Los diferentes parámetros se ajustan mediante mínimos cuadrados. El modelo se encuentra implementado como ejemplo en MATLAB.

1.3.6. Predicción de tendencias

En esta sección se discuten métodos y modelos utilizados para predecir los valores que tomará la glucosa en sangre en el futuro. El alcance de esta predicción se denomina horizonte de predicción o PH (prediction horizon). La predicción del nivel de glucosa en sangre es importante a la hora de diseñar sistemas de asistencia a la decisión para pacientes diabéticos y la generación de alarmas tempranas sobre cuando se producirá un episodio de hiperglicemia o hipoglicemia.

La cantidad de glucosa en sangre depende de numerosos factores como:

- Cantidad de carbohidratos ingerida.
- Cantidad de insulina inyectada y características de la misma.
- Energía empleada por el paciente (ejercicio físico, temperatura corporal).
- Estado psicológico y enfermedades (que se traduce en cambios en las variables fisiológicas).

Esto hace que el problema de la predicción no sea trivial. A la cantidad de variables involucradas en el proceso, hay que añadir la combinación de dinámicas lineales y no lineales (que hace complicado decidir qué método utilizar).

Por otro lado, actualmente todos los dispositivos comerciales se basan en sensores electro-químicos, que estiman la cantidad de glucosa en el fluido intersticial. Esto añade las problemáticas propias de esta señal, ya comentadas en secciones anteriores.

- Dinámica BG-IG.
- Error de ganancia (calibración).

- Ruido de medida y deterioro del sensor.
- Pérdida de muestras (movimientos bruscos, interferencias en la comunicación,...)

En la literatura encontramos diferentes formas de abordar el problema: modelos autoregresivos de una y varias variables, redes neuronales y *feature ranking*. Dentro de los sistemas que utilizan varias variables, estas pueden tratarse como información adicional a la señal CGM o aportar información de las mismas mediante modelos físicos (glucosa e insulina), aprovechando información adicional proporcionada por el usuario.

Evaluación de los sistemas propuestos

Tanto los sistemas de predicción de tendencias como los sistemas de generación de alarmas o asistencia a la decisión, deben ser evaluados en términos del error respecto a la señal real y respecto a la fiabilidad de las medidas a la hora de tomar una decisión clínica.

Algunos parámetros comunes son:

Error cuadrático medio (root mean square error, RMSE):

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N (\hat{y}(k|k - PH) - y(k))^2} \quad (1.5)$$

Donde \hat{y} es el valor estimado para la muestra k e y es el valor real.

Desfase entre la señal predecida y la señal real

Este parámetro depende del método utilizado y se define como:

$$TG = PH - delay \quad (1.6)$$

Donde TG se refiere a *temporal gain* y *delay* al desfase entre ambas señales. Para calcular el desfase existen diferentes estrategias:

- Correlación entre segmentos de ambas señales.
- Plantear un problema de optimización que minimice la distancia entre dos puntos.

Energía de la segunda derivada

Se define como:

$$ESOD = \frac{ESOD(\hat{y})}{ESOD(y)} \quad (1.7)$$

Donde ESOD es la segunda derivada de la señal, calculada mediante alguna aproximación. Este parámetro cuantifica la amplificación del ruido en el proceso de estimación.

Por otro lado, la validez a la hora de tomar una decisión se estudia mediante una clasificación estadística, donde se representan los valores estimados frente a los valores reales y se clasifican en diferentes áreas. En las zonas A y B se encuentran aquellas predicciones que no implican la toma de una decisión incorrecta (figura 1.6) y el resto de áreas implican una decisión incorrecta, aumentando la gravedad conforme se pasa al área siguiente.

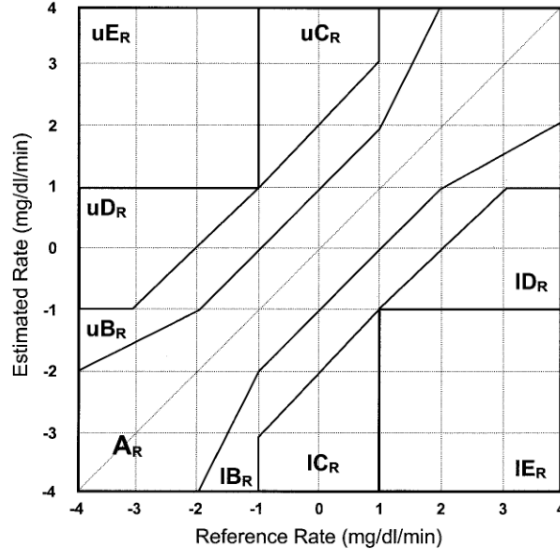


Figura 1.6: Clarke Error Grid (fuente: [1])

Modelos autoregresivos

Los modelos autoregresivos (AR) permiten establecer relaciones entre las variables de entrada y las variables de salida sin poseer información del sistema que se trata de representar (“data-driven modeling”). En el caso que nos ocupa, si únicamente se tienen en cuenta las medidas tomadas por un dispositivo de monitorización continua, nos encontramos en el caso escalar con única variable.

El objetivo es predecir la concentración de glucosa para la muestra n utilizando información de las m muestras anteriores, siendo m el orden del modelo. Matemáticamente, se representa como:

$$y_n = \sum_{i=1}^m b_i y_{n-i} + w_i \quad (1.8)$$

Donde:

- y_n es el valor predecido.
- y_{n-i} son los m valores anteriores utilizados en el cálculo.
- b_i Corresponde a m parámetros que deben estimarse en cada iteración para ajustar el modelo a los datos.
- w_i Representa el ruido del proceso, normalmente gaussiano con media cero y varianza σ^2 .

Para calcular los parámetros b_i existen diferentes estrategias. A pesar de ser un modelo sencillo, aparece de forma repetida en la literatura, habiéndose realizado estudios con diferente orden y diferentes estrategias para estimar los parámetros.

En [16] se presenta una estrategia de predicción mediante un modelo autoregresivo de primer orden ($m = 1$). La estimación de los parámetros (b, σ^2) se realiza mediante mínimos cuadrados, añadiendo pesos μ^i (Siendo $\mu < 1$ un valor experimental) a las muestras utilizadas, para que la influencia de las más recientes sea mayor.

La conclusión alcanzada es que, para horizontes de predicción pequeños (30 minutos) los resultados son aceptables para la sencillez del método y propone utilizar algoritmos más elaborados (ARIMA o filtrado bayesiano para capturar mejor la dinámica del sistema).

Por otro lado, se discute la problemática de la generación de alertas a partir de la tendencia predecida de forma consistente (minimizando el número de falsos positivos), debido al error de las medidas y la pérdida de muestras en los sistemas reales.

En [17] se presenta un predictor AR de orden m donde para ajustar los parámetros se minimiza la función:

$$\operatorname{argmin}_b ||y - Ub||^2 + \lambda^2 ||Lb||^2 \quad (1.9)$$

Donde λ es un parámetro experimental que controla el grado de ajuste respecto a los datos experimentales y L una matriz para imponer restricciones a la solución. Con este método de cálculo de busca reducir la varianza.

Para el estudio se recogieron datos de 15 pacientes durante cinco días, eliminándose todos aquellos en los que se encontraron fallos en la recogida de datos. Por otro lado, tampoco se han tenido en cuenta los primeros 200 minutos, en los que se realiza la calibración. Finalmente, se compuso un dataset con 9 pacientes. El modelo se realiza a partir de los datos de un único paciente (2000 minutos), aplicando el modelo a los demás.

El horizonte de predicción estudiado es de 30 y 60 minutos, estudiándose el RSME aplicándose el método de Clarke a los resultados. Para el horizonte de 30 minutos encontramos un 2.8% de los datos fuera de las zonas clínicamente aceptables, mientras que para el horizonte de 60 minutos el máximo número de puntos fuera de las zonas permitidas fue de un 6%.

Se llega a la conclusión de que, si bien la extrapolación del modelo de un paciente a otro incrementa ligeramente el error, es viable. Por otro lado, se plantea como trabajo futuro la inclusión de intervalos de confianza a la predicción en función del horizonte de cálculo y la inclusión de información relativa a las comidas y la absorción de la insulina.

En [18] se estudia el caso de la predicción mediante datos de entrada-salida tanto con un modelo ARMA de una única variable (medidas CGM), como con el añadido de variables exógenas procedentes de una pulsera cuantificadora, que proporciona datos de temperatura corporal y frecuencia cardiaca entre otros. La diferencia respecto a los sistemas anteriores, es simplemente la adición de la combinación lineal de la información proporcionada por el cuantificador físico.

$$y_k = \sum_{i=1}^{n_A} a_{i,k} y_{k-1} + \sum_{i=0}^{n_A} \sum_{j=0}^{n_B} b_{j,k}^{(i)} u_{k-d-j}^{(i)} + w_k + \sum_{i=1}^{n_C} c_i w_{k-i} \quad (1.10)$$

Donde:

- n_A , n_B y n_C es el orden considerado para las medidas de glucosa, las variables externas y el ruido respectivamente.
- a , b y c son los parámetros del modelo a estimar.
- u son las entradas externas.

La estimación de los parámetros se realiza de forma similar al caso de una variable, mediante mínimos cuadrados. La diferencia principal, es la forma de restar importancia a los datos más antiguos que, en este caso, se hace de forma dinámica. Esto se justifica teniendo en cuenta que, durante las comidas y las variaciones rápidas de la glucosa en general, los datos anteriores tienen más influencia que cuando la señal se encuentra en régimen permanente.

Para resolver el cálculo del factor de olvido, se tiene en cuenta la variación de los parámetros entre iteraciones, disminuyendo el mismo cuando el sistema se encuentra fuera del régimen permanente.

La conclusión a la que se llega es que el sistema multivariable requiere un tiempo de entrenamiento, tras el cual supera al sistema de una única variable. La adición de la información del ejercicio físico permite predecir de forma más precisa la señal, sobre todo en las zonas de mayor variabilidad (comidas).

Como aplicación, se propone utilizar el sistema para predecir hipoglicemias, llegándose a la conclusión de que el rendimiento es aceptable para un horizonte de hasta 45 minutos (80 % de confianza).

En [19] se estudia un sistema autoregresivo de varias variables (*support vector regression*). Además de las medidas de glucosa en el fluido intersticial, se generan las siguientes entradas adicionales:

- Concentración de insulina en el plasma sanguíneo, obtenida mediante un modelo para inyección con jeringa.
- Ratio de aparición de la glucosa en sangre ($Ra(t)$) y su valor acumulado en una ventana de tiempo determinada, obtenidos mediante el modelo Lehmann and Deutsch.
- Energía consumida y su valor acumulado en una ventana de tiempo, medida con una pulsera cuantificadora SenseWear.
- La hora del día.

La predicción se realiza mediante una ecuación del tipo:

$$y(t) = \mathbf{a}^T \phi(t) + \mathbf{b} \quad (1.11)$$

Donde a y b son parámetros obtenidos resolviendo un problema de optimización cuadrática y $\phi(t)$ es un vector de características formado por las variables involucradas en el proceso.

Un punto novedoso de este estudio respecto a los anteriores, es la evaluación de la importancia de las diferentes variables de entrada, realizando la predicción con diferentes combinaciones de las mismas. Más concretamente, se estudian las siguientes combinaciones de variables:

1. Perfil de concentración de glucosa.
2. Perfil de concentración de glucosa + Ratio de aparición de la glucosa en sangre + Insulina.
3. El caso anterior añadiendo la glucosa total derivada de la comida en una ventana de 90 minutos.
4. El caso anterior añadiendo el ciclo circadiano (hora del día).
5. Los dos casos anteriores añadiendo la energía empleada (actividad física).

Puesto que los datos proceden de pacientes realizando vida normal, existen muestras perdidas y el proceso de entrenamiento lo tiene previsto. Para evaluar la validez del método, se calcula el error cuadrático medio, el retraso entre la señal predicha y la real y la clasificación de Clarke.

Comparando los resultados obtenidos con los ya existentes en la literatura, se llega a la conclusión de que el rendimiento en general mejora al añadir variables adicionales. Para conseguir una predicción más precisa, se propone tener en cuenta la composición de las comidas (índice glucémico) y el punto de inyección de la insulina. Por otro lado, menciona la necesidad de optimizar el tamaño de la ventana de tiempo utilizada para el entrenamiento del modelo.

En [20] los mismos autores llevan un paso más allá la idea de estudiar la importancia de las diferentes variables. Para determinar la influencia de cada variable de entrada sobre la predicción del valor de glucosa, se lleva a cabo un proceso de *feature ranking* mediante dos algoritmos: *random forest* (RF) y RReliefF.

La idea consiste en establecer una serie de características (F_i). Por ejemplo, la hora del día F_i , los valores de glucosa en los últimos 30 minutos (F_{2-8}), etc y asignar una puntuación W_i a cada una, en función de su influencia.

Para ello, se realizan grupos de características, realizando la predicción mediante un modelo auto-regresivo (SVR) y un modelo gaussiano e iterando hasta haber utilizado todas las características disponibles.

La conclusión a la que se llega es que mediante estos métodos se puede hacer un estudio formal de la importancia de cada variable, en lugar de guiarse por mera intuición como en las publicaciones anteriores, lo que facilita el diseño de algoritmos de predicción basados en aprendizaje automático.

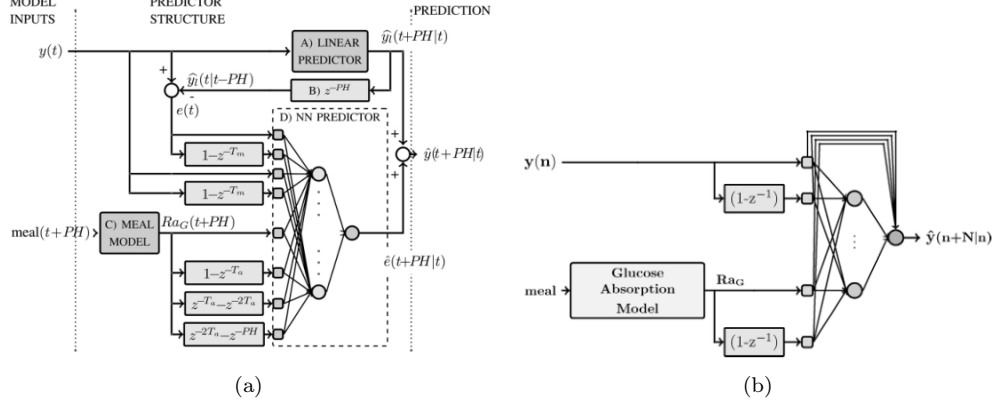


Figura 1.7: Sistemas propuestos en [2] y [3] respectivamente.

Por otro lado, mencionan la importancia de los valores acumulados de glucosa (procedente de la comida) y de calorías consumidas (ejercicio físico).

Redes neuronales

Las redes neuronales consisten, a grandes rasgos, en una estructura que une *neuronas* con diferentes pesos. Las *neuronas* cuentan con una función de activación que puede tomar formas muy dispares (distribuciones de probabilidad, funciones lineales, cuadráticas, ...) y las uniones entre las neuronas se ponderan mediante pesos.

El objetivo es obtener modelos dinámicos, entrenando la red con una serie de datos conocidos de entrada-salida para ajustar los pesos. Por su capacidad para modelar fenómenos no lineales y su flexibilidad su uso se ha explorado para la predicción de valores futuros de glucosa [2, 3, 21–23].

En [2] se plantea un sistema basado en redes neuronales y regresión lineal. El objetivo es estimar los valores futuros de glucosa con un horizonte de predicción (PH) dado, a partir del perfil generado por el *Abbott FreeStyle Navigator* y las comidas, anunciadas por el paciente con un adelanto de PH minutos.

Primero se plantean los problemas que genera el uso de una red neuronal para modelar una dinámica con componentes lineales y no lineales. El rendimiento que se alcanza cuando no se tiene esto en cuenta, es similar al de los métodos autoregresivos de primer orden (la dinámica no lineal no se captura).

Para solucionar este problema, se propone combinar un modelo autoregresivo y una red neuronal, encargándose esta de modelar una función de error utilizando datos de las comidas y la diferencia entre el valor estimado y el valor anterior, que se suma posteriormente a la predicción lineal para dar una nueva estimación.

En [3] se propone una evolución del sistema anterior, donde se utiliza una *Jump Neural Network*, que conecta las entradas con las salidas de forma directa para modelar la componente lineal.

Ambos sistemas se comparan, llegándose a la conclusión de que la versión basada únicamente en redes neuronales es superior y que ambas superan a las alternativas basadas en modelos de regresión lineal que solo toman información del perfil CGM.

Por otro lado, se propone el uso de la información correspondiente al ejercicio físico y a la insulina para mejorar la predicción.

En [23] se continúa el trabajo de [19] y [20], utilizando las mismas variables y dataset de pacientes en condiciones de vida normal.

No se aborda directamente el uso de redes neuronales, pero se discuten algoritmos de entrenamiento y los problemas que se presentan a la hora de utilizar datasets grandes, debido a la complejidad computacional. Por otro lado, se plantea la necesidad del tamaño óptimo del dataset para utilizar solo la información más relevante en el entrenamiento.

Otros métodos

Además de mediante el análisis directo de la glucosa en sangre, hay otros métodos que explotan los cambios que sufre el cuerpo durante periodos de baja glucosa en sangre para detectar episodios de hipoglucemia.

En [24] se analiza en electrocardiograma y el ritmo cardíaco del paciente mediante algoritmos genéticos, estableciendo una correlación entre el intervalo QT, la variación en el ritmo cardíaco y la hipoglucemia.

En [25], de los mismos autores que el anterior, se propone un sistema basado en redes neuronales para analizar la relación entre la variación en el ritmo cardíaco y el intervalo QT con la hipoglucemia.

1.3.7. Generación de alertas

Algunos dispositivos comerciales presentan generación de alertas cuando una hipoglucemia/hiperglucemia ocurre pero lo hacen en tiempo real, es decir cuando está el episodio ocurriendo. Incluso en este caso, la cantidad de alertas falsas es alta y siempre se necesita confirmación mediante un test sanguíneo del nivel de glucosa.

El problema principal en la generación de alertas es la inexactitud de los datos CGM debido a la calibración y el ruido, sumado al error de estimación. En [26] se presenta un método de clasificación mediante SVM de las medidas CGM en cuatro clases: falsos y verdaderos positivos y falsos y verdaderos negativos, llegando a la conclusión que por el momento (2013) los dispositivos CGM no son suficientemente precisos para ser utilizados en decisiones terapéuticas.

1.3.8. Control en lazo cerrado

En el control en lazo cerrado se busca imitar la función regulatoria que realiza el páncreas en el cuerpo humano y que, en los sujetos diabéticos, está disminuida o totalmente anulada. El objetivo es mantener los niveles de glucosa en un intervalo determinado considerado seguro.

En la literatura hay diversas formas de aproximarse al problema: controladores PID [27], MPC (model predictive controller) [21] y redes neuronales [28, 29].

Algunas de las limitaciones que aparecen a la hora de diseñar sistemas de control de glucosa, son la falta de grados de libertad si solo se actúa con insulina, la gran inercia del sistema por la lenta actuación que tiene la insulina y la falta de modelos precisos de los diferentes subsistemas, que debe ser suplida adaptando el controlador al estado del paciente. Por otro lado, el control en lazo cerrado también debe lidiar con la inexactitud de los sensores, que no permite actuar sin supervisión puesto que podría llevar a una decisión clínicamente incorrecta.

Control clásico PID

En el control PID se busca partir de un modelo y ajustar los parámetros en función del estado del paciente. En [27] se presenta un sistema compuesto por dos sensores CGM y dos bombas, una de insulina y una de glucagón (la hormona correspondiente a la glucosa).

Para un paciente dado, se determina su nivel de glucosa ideal a partir de su valor de hba1c y peso. Por otro lado, también se determina el valor medio de la insulina que ha requerido en los últimos días. A partir de estos datos y la diferencia entre el objetivo de glucosa y el valor medido, se calcula

una función de error y se ajustan los parámetros del controlador PD (proporcional derivativo). Para obtener el ratio de insulina basal se recurre a un modelo matemático del sistema glucosa-insulina [30].

Redes Neuronales

En el control mediante redes neuronales se busca obtener un modelo del paciente y un algoritmo de control analizando datos de entrada-salida, no siendo imprescindible el uso de modelos físicos del paciente. En [28, 29] se presentan sistemas similares, donde se busca realizar un control del nivel de glucosa adaptado a las características del paciente. Por un lado se diseña una red neuronal para realizar la predicción de los niveles futuros de glucosa y, por otro lado, se entrena una red neuronal con los valores predecidos de glucosa y los niveles de insulina necesarios para compensarlos.

Model Predictive Control

En el *Model Predictive Control* se busca partir de un modelo mínimo del sistema, el cual se asume poco preciso, adaptando los parámetros resolviendo un problema de optimización. En [21] se propone el uso de un modelo fisiológico de la dinámica glucosa-insulina y una RNN (recurrent neural network) para calcular las cantidades de insulina basal y de bolos necesarias para el paciente. Por otro lado, se tiene en cuenta la inexactitud de las cantidades cuando el usuario anuncia las comidas.

Generación de Sugerencias

Existen patentes [31] que buscan generar sugerencias de los ratios de insulina y alarmas de alta o baja glucemia a partir del estudio en tiempo real de los datos históricos de un paciente. Por otro lado, se busca presentar al paciente parámetros como su sensibilidad a la insulina o a los carbohidratos para que tome decisiones informadas.

1.3.9. Proyectos para el tratamiento de la enfermedad ayudándose de la tecnología

Aunque no son estudios científicos realizados por universidades o empresas como los que se han presentado a lo largo de la sección, merece la pena mencionar dos proyectos *open source* que buscan hacer más fácil el control de la enfermedad, por su relación con el trabajo aquí propuesto.

Por un lado, encontramos el proyecto *Nightscout* [32] en el que se proporciona una interfaz web para la visualización de los datos obtenidos por los sensores CGM comerciales junto con otras variables de interés (insulina, comidas ingeridas,...) en tiempo real a través de diversos dispositivos (PC, *smartphone*, *smartwatch*). Además de la interfaz de visualización, se proporcionan las herramientas para utilizar el teléfono móvil como vía para la transmisión de los datos a una base de datos, a la que accede la interfaz web.

Por otro lado, el proyecto Open APS [33] tiene la ambición de proporcionar una plataforma software abierta para la implementación de un control en lazo cerrado mediante un sensor CGM y una bomba de insulina (páncreas artificial).

El objetivo es regular el ratio de insulina basal que proporciona la bomba al paciente para mantener la glucosa en sangre en márgenes seguros durante los periodos en los que no se está ingiriendo comida, con especial atención a los periodos nocturnos. En la figura 1.8 se muestra un diagrama de bloques.

La motivación de este proyecto surge por los avances relativamente lentos en la materia, debido a las fuertes regulaciones entorno a los dispositivos médicos y la cantidad de test clínicos que es necesario superar. Por eso, se propone como un sistema abierto que pueda ser implementado de forma personalizada por el paciente.

Dentro de este paradigma se contemplan una serie de medidas de seguridad para evitar cualquier riesgo en el usuario:

- Solo se controla el ratio basal de insulina.

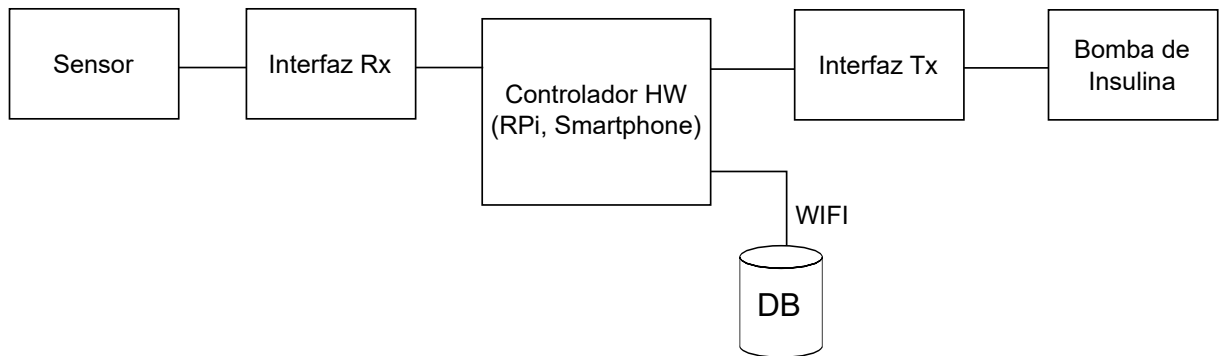


Figura 1.8: Diagrama de bloques Open APS

- Se asume que las medidas proporcionadas por el sensor pueden ser poco precisas o incorrectas.
- Se asume que se podría perder la comunicación con el sensor o la bomba en cualquier momento y, en consecuencia, en caso de error o desconexión la bomba de insulina volverá a sus parámetros iniciales, programados por el paciente.
- Durante las comidas se deja de modificar el ratio basal, calculando de forma aproximada la duración del bolo de insulina inyectado por el paciente para volver a actuar cuando finalice su efecto.
- El sistema funciona sin intervención del paciente.

1.4. Motivación y objetivos

Como se ha comentado en la introducción, la popularización de dispositivos comerciales para monitorizar de forma continua la glucosa en personas diabéticas, junto con la miniaturización de sistemas para la infusión de insulina (bombas de insulina), abren la puerta al diseño de sistemas que traten de suplir las funciones perdidas por el páncreas en las personas que sufren diabetes, especialmente aquellas que padecen diabetes de tipo 1.

En este trabajo, se ha buscado realizar un control en lazo cerrado de la concentración de glucosa utilizando el modelo dinámico de glucosa-insulina planteado por Cobelli, con su posterior implementación sobre la plataforma de bajo coste Raspberry Pi. De forma complementaria, también se ha implementado e incorporado al sistema un modelo del sensor CGM comercial *Dexcom Seven*.

1.4.1. Implementación y simulación del modelo

La implementación del modelo se ha realizado mediante las herramientas Matlab y Simulink, con un doble objetivo. Por un lado, el uso de las librerías para el trabajo con sistemas dinámicos y sistemas de control. Por otro lado, la generación automática de código C++ para la ejecución de sistemas sobre la plataforma Raspberry Pi.

En primer lugar se implementó y validó el modelo para la absorción oral de glucosa planteado en [15]. En la implementación se contempló tanto el caso de personas sin diabetes como el caso de pacientes con diabetes de tipo 2, para una mejor comprensión del modelo.

De forma adicional, se considera un sistema que contempla la dinámica que sigue la insulina cuando es inyectada de forma externa en lugar de ser producida por el páncreas, implementando el modelo planteado en [34].

Tras la validación del modelo de absorción oral de glucosa, se complementó este con el modelo dinámico del sistema glucosa-insulina descrito en [35]. Debido a la complejidad del sistema se buscó realizarlo de la forma más modular posible para facilitar la reusabilidad de las diferentes partes y validar cada bloque de manera independiente.

El último modelo matemático implementado fue el del sensor continuo de glucosa *Dexcom Seven* propuesto en [14]. Para su estudio y validación se plantean varios escenarios de simulación en los que se utilizan datos de concentración de glucosa obtenidos mediante el modelo anterior. De forma adicional, se plantea un sistema de calibración lineal similar al incorporado en los dispositivos CGM comerciales y se analiza su eficacia.

Para la validación del modelo y el estudio del comportamiento de las diferentes etapas, se plantean múltiples escenarios de simulación en los que se varían diferentes parámetros como la ingesta de comida u otros propios de la enfermedad como la sensibilidad a la insulina o producción de la misma.

El paso final una vez realizado el modelo completo en Simulink tanto de la dinámica seguida por la glucosa en las comidas, como de la interacción glucosa-insulina y el sensor, fue realizar los cambios necesarios para que el modelo fuera válido en la representación de diabéticos de tipo 1, puesto que es este tipo de diabético el que más se beneficia de un control en lazo cerrado y por tanto en el que se ha centrado el trabajo. La adaptación del modelo se realiza tomando como base el trabajo realizado en [36].

1.4.2. Control en lazo cerrado

Partiendo del modelo completo adaptado a diabéticos de tipo 1. El primer paso para plantear el control en lazo cerrado del sistema fue obtener su representación en el espacio de estados. Puesto que el sistema es en parte no lineal, fue necesaria una linealización previa del mismo. Una vez obtenidas las ecuaciones en el espacio de estados, se realiza un estudio dinámico de la planta que se toma como base a la hora de plantear las diferentes estrategias de control en lazo cerrado.

En cuanto al control dinámico de la planta, en este trabajo se plantean dos estrategias diferentes. Por un lado, un control clásico PID (proporcional, integral derivativo) y un control predictivo MPC (*model predictive control*) que se adecua mejor al caso particular del control de glucosa en lazo cerrado.

Para evaluar el rendimiento de las estrategias de control propuestas, se plantean diferentes escenarios en los que se estudia tanto la calidad del control como su robustez y las diferencias entre el control clásico y el control predictivo en esta situación.

1.4.3. Implementación en Raspberry Pi

Finalmente, se plantea la implementación de los modelos diseñados en Simulink sobre la plataforma de bajo coste Raspberry Pi con el objetivo de que sirva como base para trabajos futuros. Aprovechando la generación automática de código C++ en Simulink y el soporte que se proporciona para dicha plataforma, se ejecuta el controlador en el dispositivo visualizando las variables de interés desde el PC a través de una conexión WiFi.

1.5. Organización de la memoria

En el capítulo se desarrolla el modelo matemático del modelo de absorción oral de glucosa, el modelo de la dinámica glucosa-insulina y el sensor CGM comercial. En el siguiente capítulo, se parte de los modelos matemáticos planteados para obtener una planta linealizada en el espacio de estados para su uso en el control en lazo cerrado del sistema. A continuación, se plantean dos estrategias de control: PID (proporcional, integral, derivativo) y MPC (model predictive control).

En el capítulo 4 se presenta la implementación en la plataforma embebida Raspberry Pi de los algoritmos de control desarrollados. Finalmente, en el capítulo 5 se realiza una comparación entre ambos algoritmos de control y un análisis de los resultados obtenidos. Finalmente, se plantean las conclusiones a las que se ha llegado tras la realización del trabajo y como se podría continuar o mejorar este.

Parte II

Memoria

Modelado matemático

En este capítulo se desarrolla la implementación de los diferentes modelos matemáticos utilizados en el trabajo. Para todos ellos se sigue un esquema de trabajo común:

- Análisis cualitativo del modelo.
- Desarrollo de las ecuaciones necesarias y explicación de las variables de interés.
- Comportamiento del modelo.
- Simulación de diferentes escenarios.

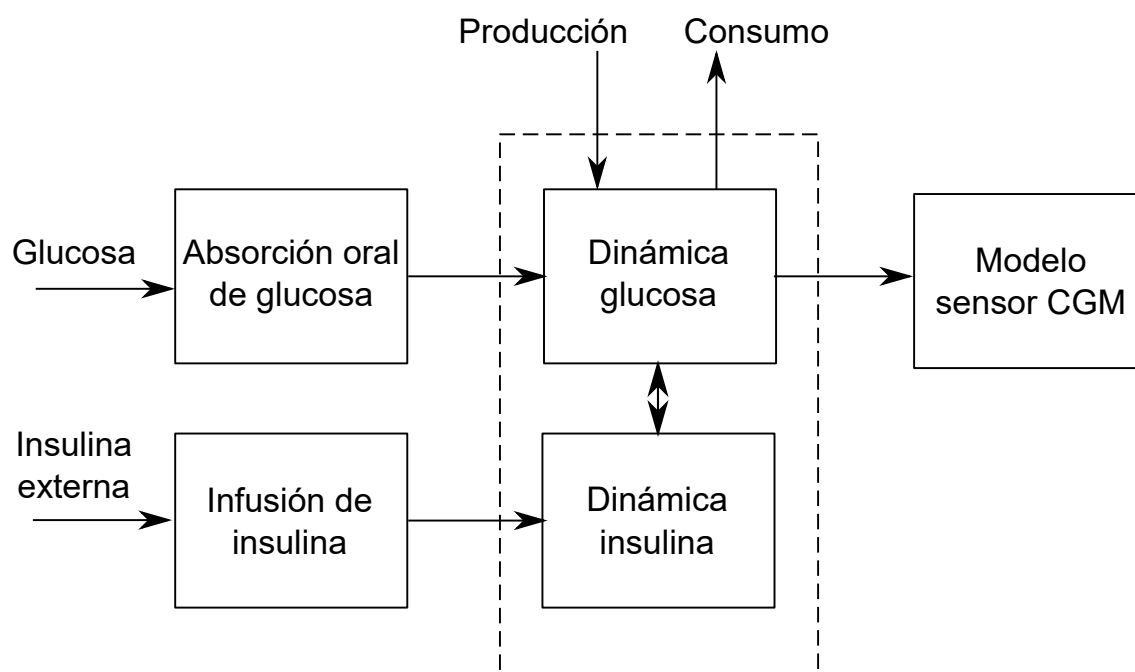


Figura 2.1: Modelo matemático de la dinámica glucosa-insulina para control

El objetivo final es obtener un modelo que recoja la dinámica existente en el organismo desde que una persona ingiere glucosa de forma sólida y esta llega al torrente sanguíneo, hasta que es medida por un sensor CGM comercial. En la figura 2.1 se muestra un diagrama de bloques con la interacción de los diferentes modelos implementados.

Arriba a la izquierda encontramos al modelo de absorción oral de glucosa, que representa el paso de la glucosa ingerida de forma sólida al torrente sanguíneo a través del estómago y el intestino. La otra entrada del sistema representa la infusión externa de insulina el proceso que esta sigue hasta que ingresa en el torrente sanguíneo.

En la zona central tenemos el núcleo del sistema, donde se modela la interacción entre la glucosa y la insulina, además de otros aspectos relevantes como la producción y consumo de glucosa por el organismo, que afectan a los niveles finales de la concentración de glucosa. Esto se produce principalmente en el páncreas, hígado y riñones.

Finalmente, tenemos un modelo de sensor CGM comercial, concretamente del sensor *Dexcom Seven*. En primer lugar se modela el tránsito de la glucosa desde el torrente sanguíneo al fluido intersticial. Después, se tienen en cuenta aspectos más propios de un sensor: deterioro con el paso del tiempo, error en la medida y ruido. Por último, se plantea un algoritmo de calibración en tiempo real.

El desarrollo tanto del modelo de absorción oral de glucosa como del modelo de la dinámica glucosa-insulina, se hace para organismos en los que no está presente la diabetes y para personas que padecen diabetes del tipo 2, haciendo uso de datos obtenidos de la literatura del tema. Puesto que para el control en lazo cerrado es necesario obtener un modelo que represente el comportamiento de diabéticos de tipo 1, también se desarrollan a lo largo del capítulo las adaptaciones necesarias para este fin, incluyendo un subsistema de infusión externa de insulina que sirva como vía de actuación al control en lazo cerrado.

A lo largo del capítulo se presentan simulaciones de los diferentes subsistemas para validar su comportamiento y analizar como responden ante diferentes eventos, como el cambio en los parámetros.

2.1. Modelo de absorción oral de glucosa para la simulación de comidas

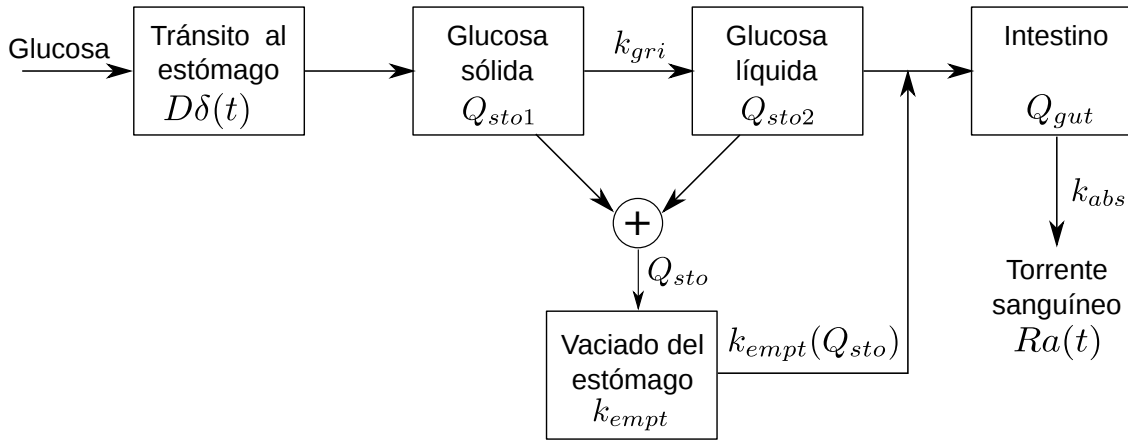


Figura 2.2: Diagrama de bloques del modelo de absorción oral de glucosa.

La primera parte del sistema es el modelo de absorción oral de glucosa planteado por Cobelli en [15]. En este trabajo se realiza un estudio clínico sobre dos grupos de personas. El primero consta de un conjunto de personas sanas y el segundo de un conjunto de personas con diabetes de tipo 2.

El estudio consiste en la ingesta de glucosa a intervalos controlados por los participantes y la medida de diversas variables para estudiar el comportamiento que sigue la glucosa desde que llega al estómago hasta que se libera en el torrente sanguíneo tras ser absorbida por el intestino.

Para obtener una serie de ecuaciones que sean capaces de reproducir los datos obtenidos en el estudio, se utiliza una técnica de modelado típica en sistemas dinámicos en los que las variables a considerar

sean concentraciones o cantidades de sustancias. En este caso glucosa y en otras partes del modelo insulina, pero es similar a la obtención de modelos dinámicos para el control de sistemas químicos.

Este tipo de modelos, denominados *modelos de compartimentos*, se basan en el principio de que una cantidad en un sistema cuyas entradas y salidas son conocidas tiene que ser igual a la diferencia entre la entrada y la salida.

Centrándonos ya en el modelo de absorción oral de glucosa, en la figura 2.2 se muestra un diagrama de bloques de su funcionamiento. Se parte de una determinada cantidad de glucosa D cuyo paso al estómago se considera instantáneo. Esta glucosa se irá disolviendo con una constante de tiempo de $k_{gri}[\text{min}^{-1}]$. La glucosa una vez disuelta, irá pasando al intestino a una velocidad de $k_{empt}(Q_{sto})[\text{min}^{-1}]$. Una vez en el intestino, la glucosa pasará al torrente sanguíneo.

En el paso al torrente sanguíneo se considera que solo un 80% de la glucosa se transfiere al mismo, a razón de $k_{abs}[\text{min}^{-1}]$. La cantidad de glucosa que pasa al estómago por kilo gramo de peso (BW) y minuto, es denominada ratio de aparición $Ra(t)$. Este comportamiento se expresa en las ecuaciones 2.1.

$$\begin{cases} \dot{Q}_{sto1}(t) = -k_{gri}Q_{sto1}(t) + D\delta(t) \\ \dot{Q}_{sto2}(t) = -k_{empt}(Q_{sto})Q_{sto2}(t) + k_{gri}Q_{sto1} \\ \dot{Q}_{gut}(t) = -k_{abs}Q_{gut}(t) + k_{empt}(Q_{sto})Q_{sto2} \\ Ra(t) = \frac{f \cdot k_{abs}}{BW} \cdot Q_{gut}(t) \end{cases} \quad (2.1)$$

Donde:

- $Q_{sto1}(t)$ es la cantidad de glucosa en estado sólido en el estómago.
- $Q_{sto2}(t)$ es la cantidad de glucosa disuelta en el estómago.
- $Q_{gut}(t)$ es la cantidad de glucosa en el intestino.
- $Ra(t)$ es la cantidad de glucosa que pasa al sistema circulatorio.

Es importante tener en cuenta que el ratio de vaciado del estómago k_{empt} no es constante sino que depende de manera no lineal de la cantidad de nutrientes en el mismo, en este caso el modelo solo contempla la cantidad de glucosa por ser una aproximación suficientemente buena para los propósitos que se persiguen. Para modelarlo, en [15] se propone la siguiente ecuación:

$$k_{empt}(Q_{sto}) = k_{min} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} \{ \tanh[\alpha(Q_{sto} - b \cdot D)] - \tanh[\beta(Q_{sto} - c \cdot D)] + 2 \} \quad (2.2)$$

Siendo Q_{sto} la cantidad total de glucosa en el estómago ($Q_{sto1} + Q_{sto2}$). α y β se obtienen imponiendo condiciones a k_{empt} , tal que $k_{empt} = k_{max}$ para $Q_{sto} = D$ y $Q_{sto} = 0$.

$$\alpha = \frac{5}{2D(1 - b)} \quad (2.3)$$

$$\beta = \frac{5}{2Dc} \quad (2.4)$$

En la figura 2.3 se ha representado el valor de k_{empt} frente a la cantidad de glucosa en el estómago Q_{sto} durante el procesado de una ingesta de 45 gramos de glucosa. La gráfica permite observar como k_{empt} se encuentra inicialmente en su valor máximo y se reduce de manera no lineal hasta su valor mínimo pasando por el punto $b \cdot D$ al alcanzar la mitad del recorrido. De igual manera, cuando la glucosa ha terminado de pasar al intestino k_{empt} recupera su valor máximo pasando por el punto $c \cdot D$ cuando se encuentra a mitad de camino entre k_{min} y k_{max} .

Estos dos puntos son las condiciones de contorno utilizadas para calcular α y β en la ecuación 2.1. En la tabla 2.1 se resume el valor de los diferentes parámetros para el caso del modelo normal y el de diabéticos de tipo 2.

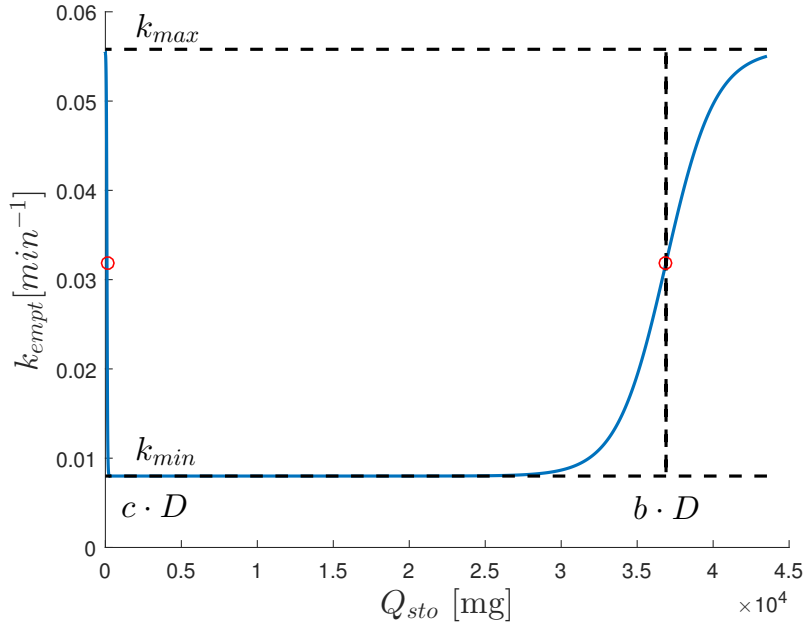


Figura 2.3: Ratio de vaciado del estómago (k_{empt}) en función de la cantidad de glucosa restante en el mismo Q_{sto} para la simulación de una ingesta de 45 gramos de carbohidratos en el modelo normal de absorción oral de glucosa.

Parámetro	Normal	Tipo 2	Unidades
k_{gri}	0.0558	0.0465	min^{-1}
k_{abs}	0.057	0.023	min^{-1}
k_{max}	0.0558	0.0465	min^{-1}
k_{min}	0.0080	0.0076	min^{-1}
f	0.9	0.9	-
b	0.82	0.68	-
c	0.00236	0.00023	mg^{-1}
α	0.00031	0.00017	mg^{-1}
β	0.0235	0.2415	mg^{-2}

Tabla 2.1: Parámetros del modelo dinámico glucosa-insulina para la absorción oral de glucosa.

2.1.1. Simulación

La implementación del modelo para su simulación y validación se ha realizado en Matlab y Simulink parametrizando el sistema para su uso con organismos normales y con diabetes de tipo 2. Las ecuaciones se han plasmado en Simulink haciendo uso de bloques continuos pero utilizando para la simulación un *solver* discreto con un tiempo de muestreo $T_s = 0,05\text{s}$. Para reducir los tiempos de simulación, se ha utilizado una equivalencia de un segundo de simulación a un minuto en el modelo, expresando todas las constantes con unidades de tiempo en minutos.

Para validar su correcto funcionamiento se han realizado dos simulaciones con ambos conjuntos de parámetros. En primer lugar, una simulación de una única comida de $D = 75\text{g}$ de glucosa. En segundo lugar, la simulación de un día completo con tres comidas de 45g, 70g y 45g ingeridas a las 8h, 12h y 20h. Cabe notar que en el caso de los diabéticos de tipo 1 se aplica el modelo para organismos normales, puesto que ese tipo de diabetes no provoca efectos en la digestión de la glucosa.

En la figura 2.4a se muestra el ratio de aparición de glucosa para una única comida de 75 gramos

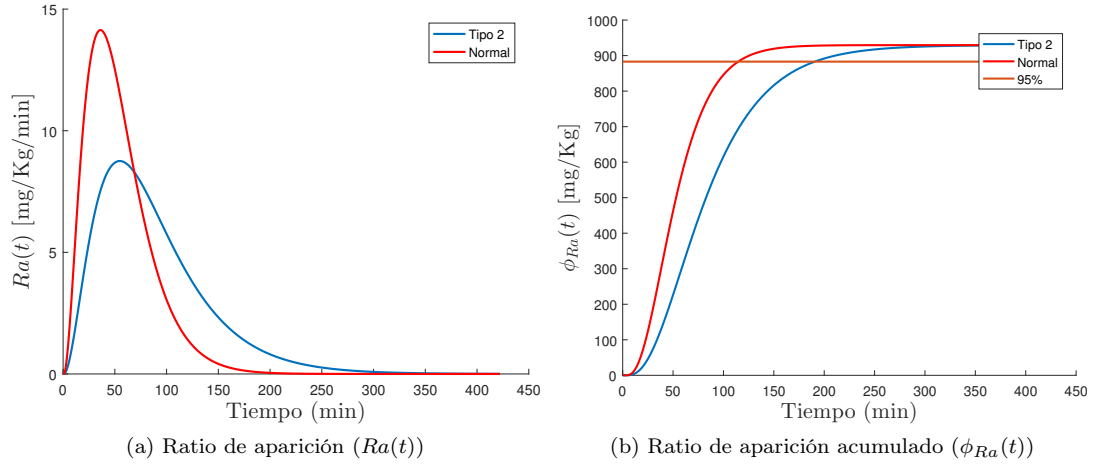


Figura 2.4: Ratio de aparición $Ra(t)$ para sujeto normal y diabético tipo 2 tras una única comida.

de glucosa ingerida por una persona de 70 Kg de peso ($BW = 75\text{kg}$). Se puede observar que, en el caso del diabético de tipo 2, el paso de la glucosa al torrente sanguíneo es más lento mientras que, en el modelo normal, ocurre de forma brusca. Esto implica que en el caso de los diabéticos tipo 2 la influencia de una determinada ingesta de glucosa será más prolongada que en el caso de alguien sin esta condición, hecho que ha de tenerse en cuenta a la hora de diseñar un control en lazo cerrado.

Para cuantificar el tiempo durante el que una comida influye en el sistema, una posibilidad es tomar la integral del ratio de aparición $Ra(t)$ para obtener su valor acumulado y ver el tiempo que tarda en alcanzarse un determinado porcentaje del total. A esta nueva variable la denominaremos $\phi_{Ra}(t)$, obteniendo cada punto de la curva en un instante t mediante la expresión 2.5.

$$\phi_{Ra}(t) = \int_0^t Ra(t)dt \quad (2.5)$$

En la figura 2.4b se muestra el valor de $\phi_{Ra}(t)$ representado en el mismo intervalo de tiempo que $Ra(t)$. Se puede comprobar que, como era de esperar, en el modelo normal se libera la glucosa de forma más brusca, habiéndose enviado al torrente sanguíneo el 95 % de la misma en 110 minutos mientras que, en el modelo tipo 2, esto ocurre tras 187 minutos.

Otra comprobación interesante que puede realizarse a partir de la gráfica de $\phi_{Ra}(t)$ es la cantidad de glucosa total ingerida, debería coincidir con los valores de D utilizados para el experimento. El valor final para ambos conjuntos de parámetros es de 964,28mg/kg luego la cantidad total de carbohidratos ingerida puede calcularse como:

$$D' = \phi_{Ra}(t = \infty) \cdot \frac{BW}{f} = 75 \cdot 10^3 \text{mg} \quad (2.6)$$

En la figura 2.5 se muestra la simulación de tres comidas tanto para un organismo sin diabetes como para uno con diabetes de tipo 2. Se puede comprobar como, a pesar de que las dos primeras comidas están separadas por 4 horas, el ratio de aparición de la segunda comida se ve influenciado por el de la primera. Sin embargo, la influencia como ya se demostró en el cálculo de $\phi_{Ra}(t)$ es mínima puesto que en este punto ya se ha digerido el 95 % de la glucosa.

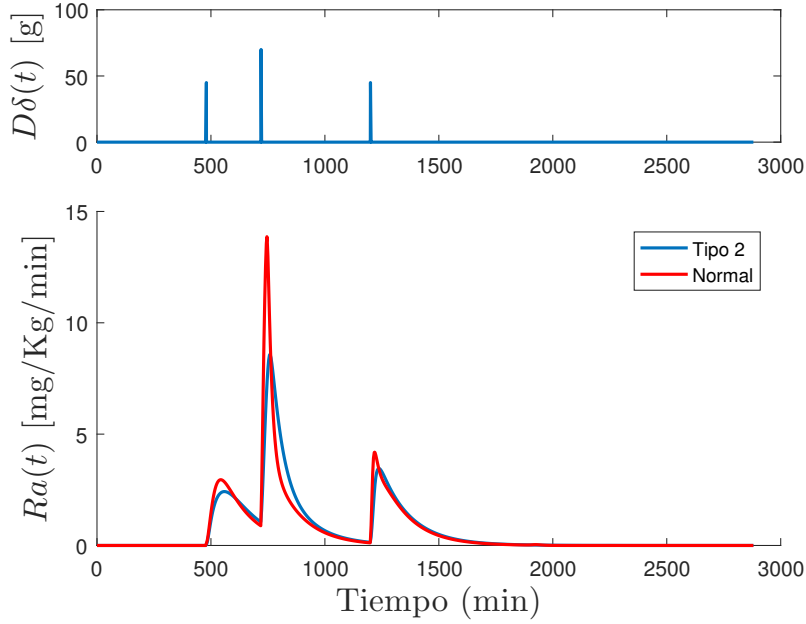


Figura 2.5: Ratio de aparición $Ra(t)$ para una persona de 70 Kg que ingiere tres comidas de 45, 70 y 45 gramos a las 8, 12 y 20 horas respectivamente.

2.2. Modelo del sistema glucosa-insulina para la simulación de comidas

En esta sección se presenta el modelo matemático desarrollado en [35] para describir la evolución de la concentración de glucosa en el plasma sanguíneo $G(t)$ debida a la ingesta de carbohidratos $d(t)$.

Este modelo consta de dos sistemas principales que caracterizan la evolución de la glucosa y la insulina en la sangre, y de una serie de subsistemas que modelan la producción y utilización de glucosa e insulina por el hígado, los riñones y el páncreas. El punto de partida es la señal de ratio de aparición $Ra(t)$ obtenida en el apartado anterior, que representa la glucosa liberada al torrente sanguíneo por unidad de tiempo y masa.

En la figura 2.6 se ha representado un diagrama de bloques de la dinámica glucosa-insulina en el organismo. Por un lado, en azul podemos ver los subsistemas relacionados con el procesamiento de la glucosa mientras que los subsistemas resaltados en rojo se encargan del procesamiento de la insulina. Por otro lado, las líneas continuas indican una transferencia de materia, ya sea glucosa o insulina, mientras que las líneas discontinuas indican señales de control, esto es, variables que influyen el funcionamiento de determinadas partes del modelo.

La dinámica de la glucosa es sencilla. Las aportaciones de glucosa vienen tanto de la ingesta directa de la misma como de la producción por el propio organismo a través del hígado. Este último proceso está regulado por la cantidad de insulina en el plasma sanguíneo. En cuanto al consumo de glucosa, la mayor parte de ella es neutralizada por la insulina, mientras que el resto es consumida por el organismo durante su funcionamiento normal.

El subsistema de insulina junto con el consumo de glucosa producido en el organismo, actúa como un lazo de control con realimentación negativa, cuando se eleva la glucosa en sangre se incrementa la producción de insulina y viceversa. La insulina puede provenir de dos fuentes, o bien es inyectada de forma externa (infusión de insulina) o bien es producida por el páncreas.

Este último comportamiento es el que se ve disminuido en los diabéticos de tipo 2 y totalmente

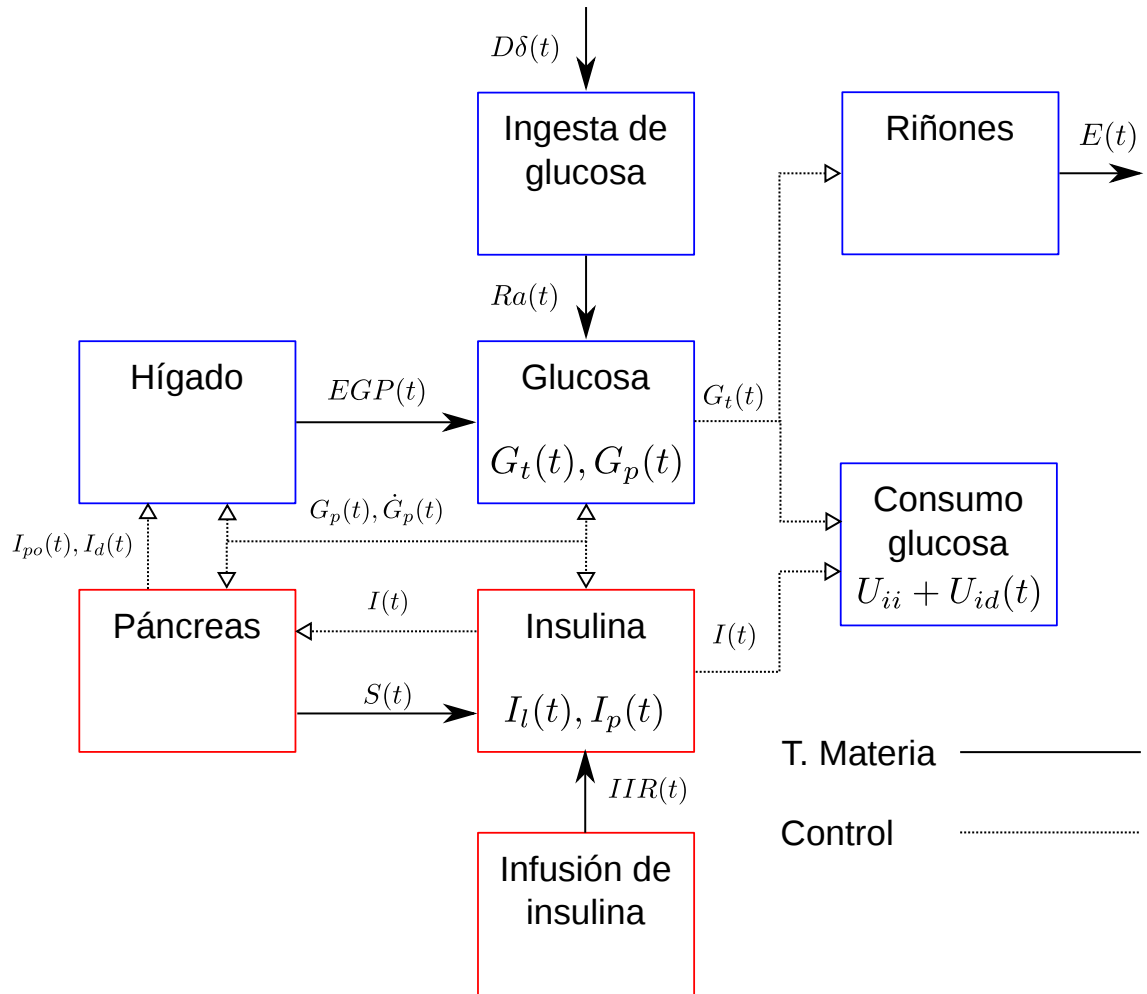


Figura 2.6: Diagrama de bloques del modelo dinámico glucosa-insulina. Señales de control en línea discontinua y transferencia de materia en línea continua.

eliminado en los diabéticos de tipo 1. En lo que resta de la sección se desarrollan las ecuaciones de cada subsistema, explicando en detalle su funcionamiento mediante simulaciones, de forma similar a lo hecho en la sección anterior con el sistema de absorción oral de glucosa.

2.2.1. Glucosa

El subsistema de glucosa representa la evolución de la cantidad de glucosa en el plasma sanguíneo $G_p(t)$ y en los tejidos $G_t(t)$.

$$\dot{G}_p(t) = EGP(t) + Ra(t) - U_{ii} - E(t) - k_1 G_p(t) + k_2 G_t(t) \quad G_p(0) = G_{pb} \quad (2.7)$$

$$\dot{G}_t(t) = -U_{id}(t) + k_1 G_p(t) - k_2 G_t(t) \quad G_t(0) = G_{tb} \quad (2.8)$$

$$G(t) = \frac{G_p}{V_G} \quad G(0) = G_b \quad (2.9)$$

Donde:

Ra : es el ratio de aparición de glucosa en el plasma debida a la comida en mg/(kg min)

EGP : endogenous glucose production, es la glucosa producida de forma interna, principalmente por el hígado.

U_{ii} : insulin independent utilization, es el consumo de glucosa no relacionado con la producción de insulina, principalmente por el cerebro y los glóbulos rojos.

E : renal excretion, es la expulsión de glucosa por los riñones.

G_p : es la cantidad de glucosa (mg/kg) en el plasma sanguíneo.

G_t : es la cantidad de glucosa (mg/kg) en los tejidos.

k_1, k_2 : son las constantes de tiempo (min^{-1}) entre ambos compartimentos.

V_G : es la cantidad de plasma sanguíneo por unidad de masa corporal expresada en (dL/kg)

La variación de la cantidad de glucosa en el plasma sanguíneo (\dot{G}_p) se produce por el paso de la misma a los tejidos (G_t) y por los consumos y aportaciones de glucosa desde el resto del organismo. Las aportaciones de glucosa vienen tanto del intestino (Ra) como de la propia producción de la misma por el cuerpo. Por otro lado, se elimina glucosa de forma natural en los riñones (E) y a través del sistema nervioso (U_{ii}). Esta última cantidad es considerada independiente de la insulina puesto que tiene un valor aproximadamente constante.

Las condiciones iniciales dependen de la concentración basal de glucosa G_b en régimen permanente, a la que el sistema regresa cuando se ha metabolizado la comida. En el caso que nos ocupa, el valor medio para los pacientes con diabetes tipo 2 durante el estudio era de $G_b = 91,76\text{mg/dL}$. A partir de la concentración de glucosa podemos obtener la cantidad de glucosa en el plasma sustituyendo en la ecuación 3.2:

$$G_p(0) = G_b \cdot V_G \quad (2.10)$$

Por otro lado, la glucosa basal en los tejidos se puede obtener despejando de la ecuación 2.7:

$$G_{tb} = \frac{U_{ii} - EGP_b + k_1 G_{pb}}{k_2} \quad (2.11)$$

En la tabla 2.2 se recoge el valor de los diferentes parámetros.

Parámetro	Normal	Tipo 2	Unidades
k_1	0.065	0.042	min^{-1}
k_2	0.079	0.071	min^{-1}
V_G	1.88	1.49	dL/kg
G_b	91.76	91.76	mg/dL

Tabla 2.2: Parámetros del modelo dinámico glucosa-insulina para el compartimento de glucosa.

2.2.2. Insulina

La concentración de insulina en el plasma sanguíneo $I(t)$ depende de la secreción de insulina en el páncreas $S(t)$ y la degradación de insulina en el hígado o extracción hepática ($HE(t)$).

$$\dot{I}_l(t) = -(m_1 + m_3(t))I_l(t) + m_2I_p(t) + S(t) \quad I_l(0) = I_{lb} \quad (2.12)$$

$$\dot{I}_p(t) = -(m_2 + m_4)I_p(t) + m_1I_l \quad I_p(0) = I_{pb} \quad (2.13)$$

$$I(t) = \frac{I_p(t)}{V_I} \quad I(0) = I_b \quad (2.14)$$

Donde:

I_l : es la cantidad de insulina en el hígado expresada en pmol/kg

I_p : es la cantidad de insulina en el plasma sanguíneo expresada en pmol/kg

I : es la concentración de insulina en el plasma expresada en pmol/L

$S(t)$: es la secreción de insulina.

m_1, m_2, m_4 : son constantes de tiempo de los intercambios entre compartimentos (min^{-1}).

m_3 : es el ratio de degradación de insulina en el hígado (min^{-1}).

El ratio de degradación de insulina en el hígado $m_3(t)$, depende de la extracción hepática $HE(t)$, que está controlada por la secreción de insulina $S(t)$. En régimen permanente, la extracción hepática es constante (HE_b). El propósito de que la extracción hepática varíe en el tiempo es tener en cuenta que, durante las comidas, no es necesario eliminar exceso de insulina puesto que el organismo la utiliza para compensar la glucosa ingerida.

Como se refleja en la ecuación 2.15, la extracción hepática varía en sentido contrario a la secreción de insulina. Como durante las comidas aumenta la secreción de insulina $S(t)$ se reducirá la cantidad de la misma eliminada por el hígado. Esto se estudia en detalle en el capítulo siguiente junto con la simulación del modelo.

$$m_3(t) = \frac{HE(t) \cdot m_1}{1 - HE(t)} \quad m_3(0) = \frac{HE_b \cdot m_1}{1 - HE_b} \quad (2.15)$$

$$HE(t) = -m_5S(t) + m_6 \quad HE(0) = HE_b \quad (2.16)$$

Al igual que en el subsistema de glucosa, las condiciones iniciales dependen del estado basal (en ausencia de comidas). En régimen permanente, el hígado es responsable del 60 % de la degradación de insulina, luego HE_b se fija a un valor de 0.6. En la tabla 2.3 se recoge el valor de los diferentes

parámetros.

$$I_{pb} = \frac{(2/5)S_b}{m_4}(1 - HE_b) \quad (2.17)$$

$$I_{lb} = \frac{S_b - m_4 I_{pb}}{m_3(0)} \quad (2.18)$$

$$I_b = \frac{I_{pb}}{V_I} \quad (2.19)$$

Parámetro	Normal	Tipo 2	Unidades
m_1	0.190	0.379	min^{-1}
m_2	0.484	0.673	min^{-1}
m_4	0.194	0.269	min^{-1}
m_5	0.0304	0.0526	kg min/pmol
m_6	0.647	0.812	-
V_I	0.05	0.04	dL/kg
S_b	1.5493	4.0266	pmol kg/min
HE_b	0.6	0.6	-
$m_3(0)$	0.2850	0.5685	min^{-1}
I_b	25.5562	59.8753	pmol/L

Tabla 2.3: Parámetros del modelo dinámico glucosa-insulina para el compartimento de insulina.

2.2.3. Producción interna de glucosa

Además de la glucosa proveniente de la ingesta de alimentos, el organismo genera glucosa derivada de su actividad. La cantidad de glucosa producida de forma endógena consta de una componente constante k_{p1} y una serie de componentes variables que reducen la producción de glucosa de forma directamente proporcional a la glucosa en el plasma sanguíneo y la insulina producida por el páncreas en un periodo determinado de tiempo.

$$EGP(t) = k_{p1} - k_{p2}G_p(t) - k_{p3}I_d(t) - k_{p4}I_{po}(t) \quad EGP(0) = EGP_b \quad (2.20)$$

Donde:

I_{po} : es la concentración insulina en la vena porta hepática expresada en pmol/L .

I_d : es la concentración de insulina retrasada expresada en pmol/L .

k_{p1} : es la producción base de glucosa, en ausencia de glucosa e insulina expresada en $\text{mg}/(\text{kg min})$.

k_{p2} : determina la efectividad en la producción de glucosa por el hígado (min^{-1}).

k_{p3}, k_{p4} : determinan la influencia de la insulina en la producción de glucosa y se expresan en $\text{mg}/(\text{kg min})$ por pmol/L .

La dependencia de valores pasados de insulina se obtiene mediante un sistema de dos compartimentos:

$$\dot{I}_1(t) = -k_i(I_1(t) - I(t)) \quad I_1(0) = I_b \quad (2.21)$$

$$\dot{I}_d(t) = -k_i(I_d(t) - I_1(t)) \quad I_d(0) = I_b \quad (2.22)$$

Siendo k_i (min^{-1}) la influencia de la variación de insulina en la producción interna de glucosa. En la tabla 2.4 se recoge el valor de los diferentes parámetros.

Parámetro	Normal	Tipo 2	Unidades
k_{p1}	2.7	3.09	mg/(kg min)
k_{p2}	0.0021	0.0007	min ⁻¹
k_{p3}	0.009	0.005	mg/(kg min) por pmol/L
k_{p4}	0.0618	0.0786	mg/(kg min) por pmol/L
k_i	0.0079	0.0066	min ⁻¹
EGP_b	1	1	mg/(kg min)

Tabla 2.4: Parámetros del modelo dinámico glucosa-insulina para la producción endógena de glucosa.

2.2.4. Consumo de glucosa independiente de la insulina

La glucosa consumida por el cerebro y los glóbulos rojos se considera constante tal que:

$$U_{ii} = F_{cns} \quad (2.23)$$

Siendo $F_{cns} = 1\text{mg}/(\text{kg min})$ tanto para el modelo normal como para el tipo 2.

2.2.5. Consumo de glucosa dependiente de la insulina

El consumo de glucosa dependiente de la insulina está relacionado con la cantidad de glucosa en los tejidos ($G_t(t)$) y la cantidad de insulina que pasa al líquido intersticial $X(t)$ y sigue la ecuación de Michaelis-Menten:

$$U_{id}(t) = \frac{V_m(X(t)) \cdot G_t(t)}{K_m(X(t)) + G_t(t)} \quad (2.24)$$

Donde K_m y V_m son cantidades que dependen linealmente de la insulina en el líquido intersticial $X(t)$. Principalmente, se trata de representar el papel de la insulina en el control de la glucosa. La insulina, en contacto con los tejidos grasos y el músculo estimula la absorción de glucosa en la proporción indicada por las ecuaciones presentadas en esta sección.

$$\begin{aligned} V_m(X(t)) &= V_{m0} + V_{mx}X(t) \\ K_m(X(t)) &= K_{m0} + K_{mx}X(t) \end{aligned} \quad (2.25)$$

$$\dot{X}(t) = -p_{2U}X(t) + p_{2U}(I(t) - I_b) \quad X(0) = 0 \quad (2.26)$$

Siendo p_{2U} (min⁻¹) el ratio de acción de la insulina en el uso de glucosa.

Parámetro	Normal	Tipo 2	Unidades
V_{m0}	2.5	4.65	mg/(kg min)
V_{mx}	0.047	0.034	mg/(kg min) por mol/L
K_{m0}	225.59	466.21	mg/kg
K_{mx}	0	0	-
p_{2U}	0.0331	0.0840	min ⁻¹

Tabla 2.5: Parámetros del modelo dinámico glucosa-insulina para el consumo de insulina independiente de la glucosa.

2.2.6. Producción de insulina

La secreción de insulina tiene lugar en el páncreas. Aquí radica la diferencia entre una persona sana, una persona con diabetes tipo 2 y una persona con diabetes tipo 1.

La producción de insulina depende directamente de la cantidad de glucosa en el plasma y su derivada, y la efectividad en la producción de la misma del parámetro β , que está relacionado con la sensibilidad de las células β encargadas de la producción de la hormona.

El objetivo es obtener la señal $S(t)$ que representa la secreción de insulina por el páncreas expresada en pmol/(kg min). Se considera que esta cantidad es directamente proporcional a la insulina en la vena porta hepática:

$$S(t) = \gamma I_{po}(t) \quad (2.27)$$

Por otro lado, la producción de insulina depende de la cantidad de glucosa en el plasma sanguíneo respecto a la glucosa basal G_b y de la derivada de la concentración de glucosa en sangre $\dot{G}(t)$.

La producción es máxima cuando la glucosa se encuentra por debajo de la glucosa basal y la derivada es positiva:

$$\dot{I}_{po}(t) = -\gamma I_{po}(t) + S_{po}(t) \quad I_{po}(0) = I_{pob} \quad (2.28)$$

$$\dot{Y}(t) = \begin{cases} -\alpha(Y(t) - \beta(G(t) - h)) & \text{si } \beta(G(t) - h) \geq S_b \\ -\alpha(Y(t) + S_b) & \text{si } \beta(G(t) - h) < S_b \end{cases} \quad Y(0) = 0 \quad (2.29)$$

$$S_{po}(t) = \begin{cases} Y(t) + K \cdot \dot{G}(t) + S_b & \text{si } \dot{G}(t) > 0 \\ Y(t) + S_b & \text{si } \dot{G}(t) \leq 0 \end{cases} \quad (2.30)$$

Donde:

$S_{po}(t)$: es la secreción de insulina a la vena porta hepática.

$Y(t)$: es producción de insulina por el páncreas.

α : es la constante de tiempo (min^{-1}) entre la señal de glucosa y la producción de insulina.

β , K : representan la responsividad en (pmol/kg por mg/dL) del páncreas a la glucosa y su derivada respectivamente.

h : es el umbral de glucosa a partir del cual se comienza a producir insulina. Para garantizar que se vuelve al estado basal, $h = G_b$.

La condición inicial del sistema se deriva directamente de la ecuación 2.2.6 de modo que: $I_{pob} = \frac{S_b}{\gamma}$. En la tabla 2.6 se recoge el valor de los diferentes parámetros.

Parámetro	Normal	Tipo 2	Unidades
α	0.05	0.99	min^{-1}
β	0.11	0.013	pmol/kg por mg/dL
γ	0.5	0.5	min^{-1}
K	2.30	0	-
S_b	1.5493	4.0266	pmol/(kg min)
$h = G_b$	91.76	91.76	mg/dL

Tabla 2.6: Parámetros del modelo dinámico glucosa-insulina para la producción de insulina en el páncreas.

Simulación del mecanismo de producción de insulina para una única ingesta de glucosa

La entrada de insulina al torrente sanguíneo se produce, en el caso del modelo normal y tipo 2, únicamente desde el páncreas. La cantidad de insulina producida está controlada por la concentración de glucosa en el plasma sanguíneo G , mientras que la liberación de la misma al sistema sanguíneo a través de la vena porta está gobernada por la derivada de la concentración de glucosa (\dot{G}).

En la figura 2.7 podemos ver la producción de insulina Y , la secreción a la vena porta S_{po} y las señales de control G y \dot{G} . Recordando la ecuación , cuando se supera el umbral S_b (secreción basal de insulina)

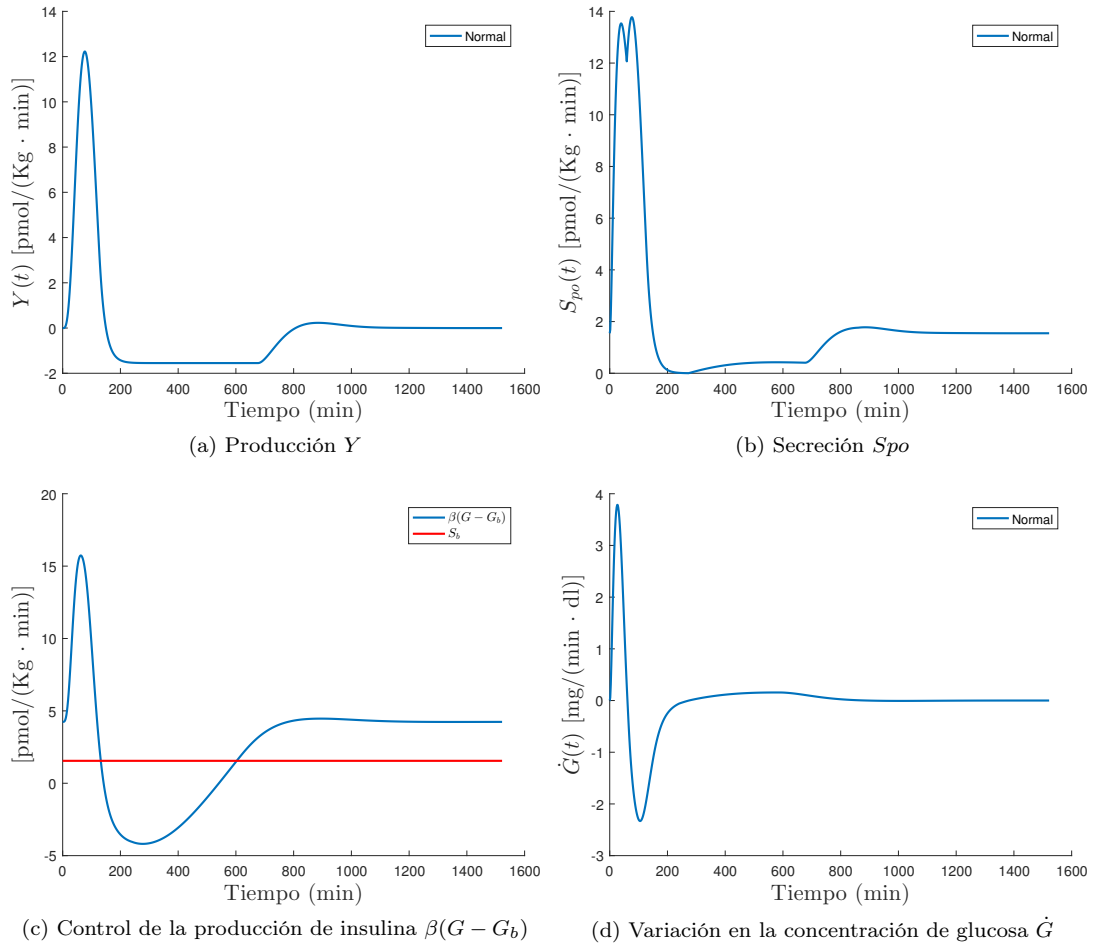


Figura 2.7: Secreción de insulina a la vena porta ($S_{po}(t)$) y producción de insulina por el páncreas ($Y(t)$) junto a las señales de control para una única comida de 70g de glucosa y un peso corporal de 70Kg.

se produce insulina en el páncreas de forma proporcional a $\beta(G - G_b)$, siendo β la sensibilidad a la insulina del sujeto que actúa como factor limitante.

Por otro lado, cuando el sistema se encuentra por debajo de este umbral la producción de insulina baja hasta el valor basal de secreción de insulina S_b . En régimen permanente, el sistema se encontrará por encima del umbral S_b pero a un valor constante, estabilizándose también la producción de insulina.

De forma similar, cuando la derivada de la concentración de glucosa es positiva, la insulina pasa a la vena porta a razón de S_{po} , inhibiéndose el paso de la misma cuando la derivada es menor que cero. En régimen permanente, cuando $\dot{G} = 0$, la insulina pasa a un ritmo constante al torrente sanguíneo.

2.2.7. Excreción renal

Cuando la glucosa en el plasma $G_p(t)$ supera un determinado umbral k_{e2} los riñones comienzan a filtrarla de forma lineal. Este comportamiento se rige por la ecuación 2.31.

$$E(t) = \begin{cases} k_{e1}(G_p(t) - k_{e2}) & \text{si } G_p(t) > k_{e2} \\ 0 & \text{si } G_p(t) \leq k_{e2} \end{cases} \quad (2.31)$$

Parámetro	Normal	Tipo 2	Unidades
k_{e1}	0.0005	0.0007	min^{-1}
k_{e2}	339	269	mg/kg

Tabla 2.7: Parámetros del modelo dinámico glucosa-insulina para la excreción renal de glucosa.

2.2.8. Simulación del modelo glucosa-insulina

Dinámica Glucosa-Insulina

En la figura 2.8 se muestran las señales de concentración de glucosa e insulina, tanto para el modelo normal como para diabéticos tipo 2 en el caso de una única comida. A pesar de que la liberación de glucosa en el torrente sanguíneo ocurre en un periodo aproximado de 120 minutos, el efecto de la misma tanto en la concentración de glucosa como en la producción de insulina es mucho más duradero, no recuperándose los valores basales de glucosa e insulina hasta pasados aproximadamente 900 minutos.

Analizando más en detalle la gráfica, podemos ver que existe un periodo tras la ingesta de la glucosa, en el que los niveles de la misma bajan por debajo de los niveles en régimen permanente. Esto es debido a que la secreción de insulina es proporcional a la derivada de la glucosa en sangre, lo que hace que se genere más de la necesaria para compensar el pico de glucosa. Es interesante notar que la ingesta de grandes cantidades de glucosa provoca una caída mayor de la misma tras alcanzarse el máximo, inhibiéndose la producción de insulina completamente durante el tiempo en el que se restablecen los valores basales.

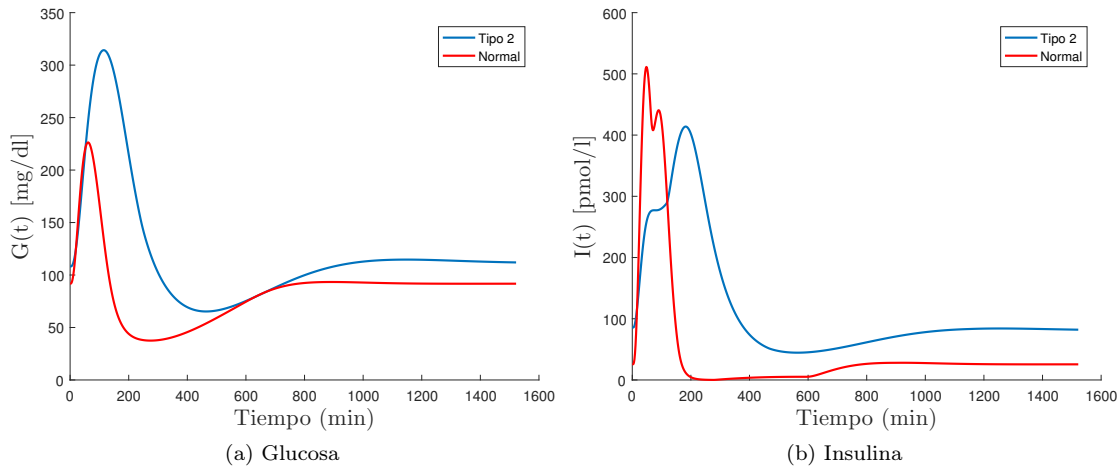


Figura 2.8: Concentración de glucosa en sangre $G(t)$ e insulina en sangre $I(t)$ para una única comida de 70g de glucosa y un peso corporal de 70Kg.

En la figura 2.9 se ha representado la concentración de glucosa e insulina en sangre para un día completo con tres comidas. En la simulación de una jornada completa se puede apreciar con más detalle la interacción entre la insulina y la glucosa durante la regulación de esta última. Más concretamente, al utilizar ingestas de glucosa de diferentes tamaños se puede comprobar la no linealidad del sistema, aspecto importante de cara a un posterior control en lazo cerrado.

Si se presta atención a las dos comidas de 45 gramos de glucosa, se puede observar como no se produce una bajada de la concentración de la misma por debajo de los valores basales en el sujeto normal y que para diabéticos de tipo 2 esto ocurre únicamente en la última comida. Por otro lado, con la comida de 75 gramos de glucosa (un 66 % mayor) se produce una bajada pronunciada en los niveles de la misma durante el periodo postprandial y un incremento en la producción de insulina respecto a la primera comida del 218 % en el caso normal y del 117 % para el tipo 2.

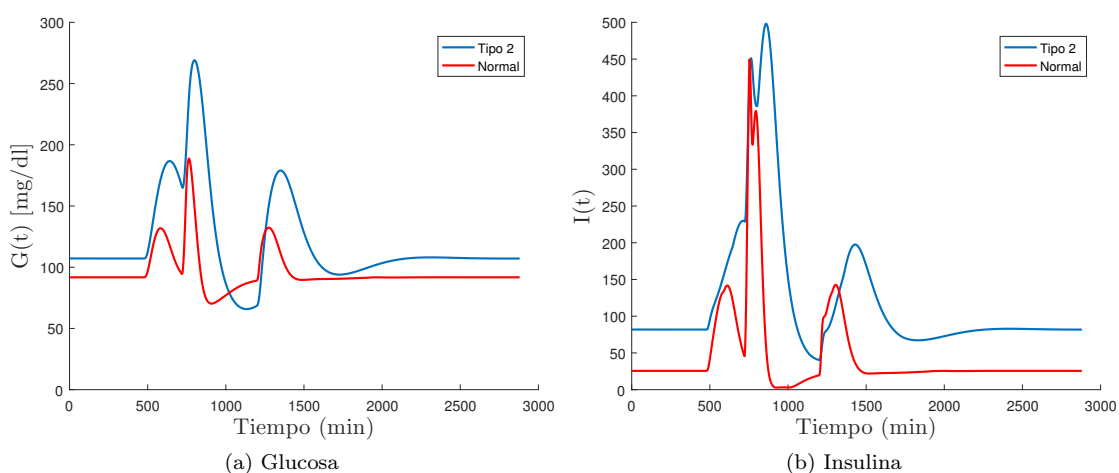


Figura 2.9: Concentración de glucosa en sangre $G(t)$ e insulina en sangre $I(t)$ para un día completo con tres comidas de 45, 70 y 45 g de glucosa respectivamente y un peso de $BW = 70\text{kg}$.

Producción y consumo de glucosa

Durante el periodo postprandial (después de una comida), además de producirse interacciones entre los subsistemas que gobiernan el comportamiento de la glucosa e insulina en sangre, también varía la utilización y producción endógena de glucosa en el organismo, esto es, la glucosa que no está relacionada con la ingesta de alimento sino que es producida directamente en el hígado mediante el uso de glucagón.

En la figura 2.10 se ha representado tanto la producción endógena de glucosa ($EGP(t)$) como el consumo de la misma que tiene lugar en el hígado y los tejidos (músculo y grasa) para una única comida. Este último consumo de glucosa es el más significativo y está motivado por la producción de insulina que se produce durante la ingesta de glucosa.

Si se presta atención a la utilización de glucosa, ésta es máxima durante la comida y mucho más elevada en el modelo de parámetros normales que en el modelo para diabéticos de tipo 2. Esto tiene su explicación en la baja sensibilidad a la insulina gobernada por los parámetros K_m y V_m y la menor producción de la misma o intolerancia a la glucosa relacionada con el parámetro β . En la siguiente sección se estudia con más detalle la influencia de estos dos fenómenos en la regulación de la glucosa.

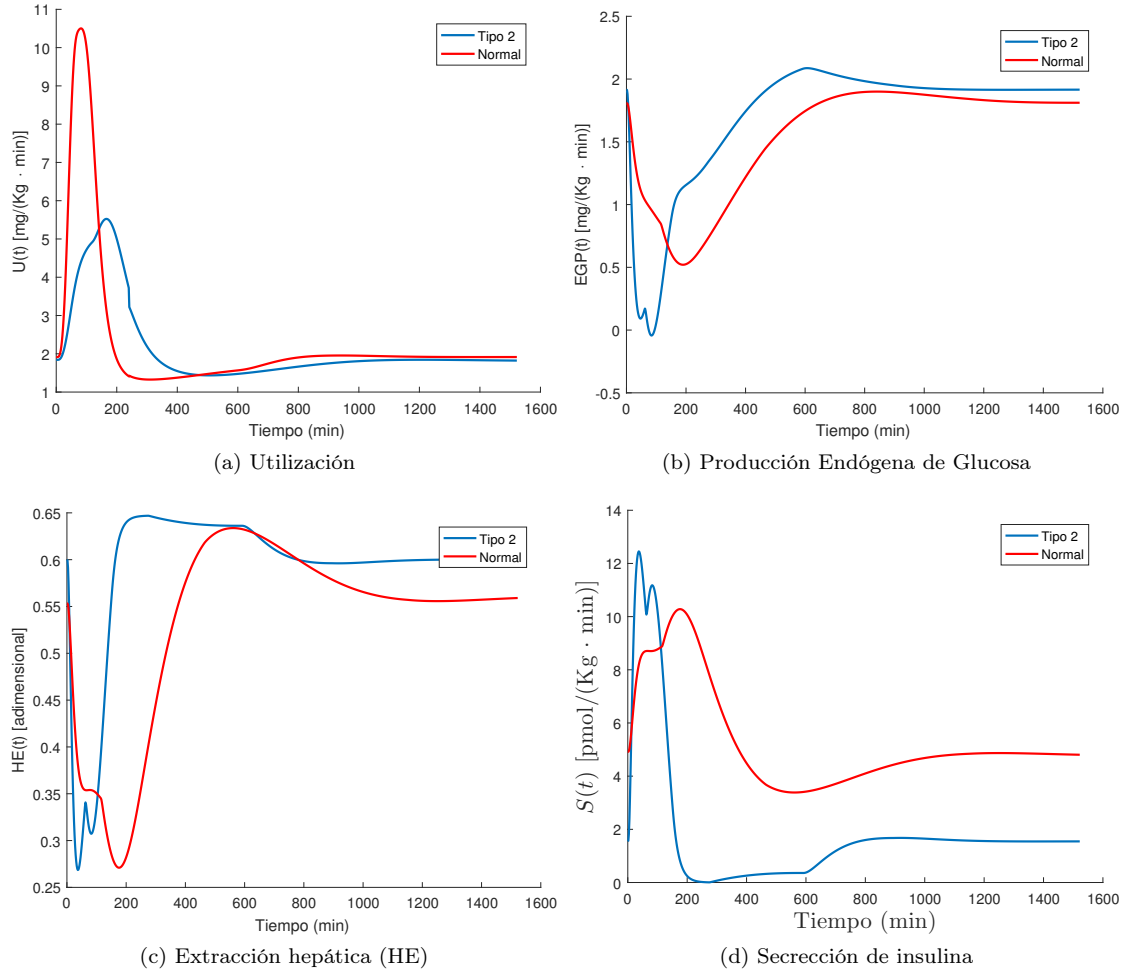


Figura 2.10: Concentración de glucosa en sangre $G(t)$ e insulina en sangre $I(t)$ para una única comida de 70g de glucosa y un peso corporal de 70Kg.

Influencia de la sensibilidad a la insulina y la intolerancia a la glucosa en el modelo

Hasta este punto en todas las simulaciones se ha supuesto que los parámetros se mantienen constantes a lo largo del día. En realidad, tanto la sensibilidad a la insulina como la capacidad de producción de la misma por el organismo se ven reducidas durante el día como consecuencia del ciclo circadiano.

En la figura 2.12 se muestra la concentración de glucosa e insulina cuando se disminuyen β y V_{mx} un 25 % según transcurre el día. La disminución de β provoca una reducción en la producción de insulina como puede comprobarse en la gráfica y por tanto un aumento en el pico de glucosa. De forma similar, una disminución de V_m provoca una disminución en el consumo de glucosa y por tanto un aumento en los niveles de la misma. Esto puede comprobarse observando los niveles en régimen permanente de la concentración de glucosa en sangre al final del día, que se ven incrementados en la simulación con parámetros dinámicos.

La explicación de este comportamiento al modificar V_m y β podemos encontrarla en los subsistemas de consumo de glucosa dependiente de la insulina y de producción de insulina respectivamente. El primer parámetro está relacionado con la sensibilidad a la insulina mientras que el segundo se relaciona con la producción de la misma. Para estudiar este fenómeno más en detalle, se plantean ahora diversos escenarios de simulación en los que se reproducen casos comunes que aparecen en pacientes diabéticos

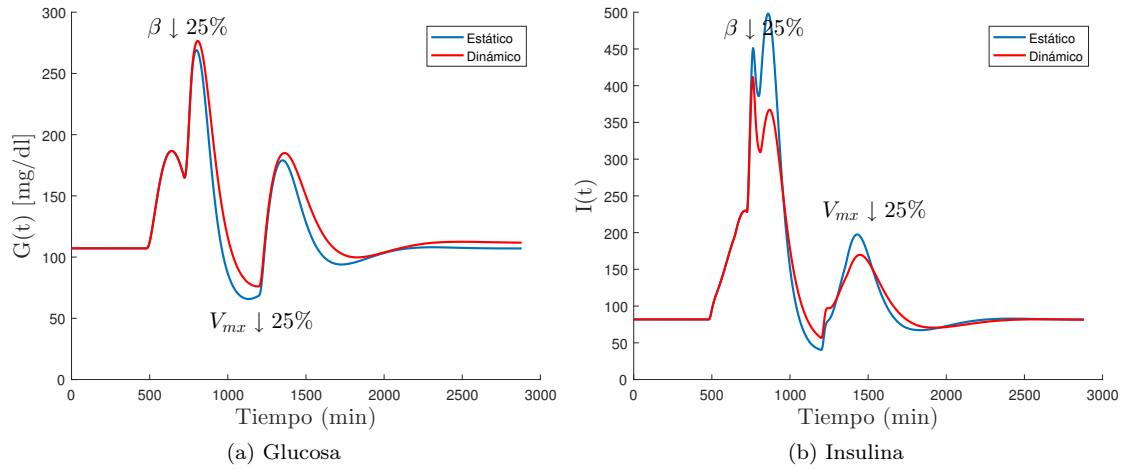


Figura 2.11: Variación en la concentración de glucosa en sangre $G(t)$ e insulina en sangre $I(t)$ para un día completo debido a la variación de V_m y β durante el día.

relacionados con la intolerancia a la glucosa (o sensibilidad a la insulina) y la producción de insulina.

La intolerancia a la glucosa se relaciona, como se acaba de ver, con el parámetro V_m , pero también con el parámetro k_{p3} de la producción endógena de glucosa. Si recuperamos la ecuación 3.2 que representa el consumo de glucosa dependiente de la insulina (U_{id}):

$$U_{id}(t) = \frac{V_m(X(t)) \cdot G_t(t)}{K_m(X(t)) + G_t(t)}$$

Podemos ver que los incrementos en $V_m(X(t)) = V_{m0} + V_{mx}X(t)$ aumentarán el consumo de glucosa. Esta cantidad está directamente relacionada con la concentración de insulina en sangre a través de $X(t)$, luego la proporcionalidad entre el incremento en el consumo de glucosa y el incremento de V_{mx} es directa. En conclusión, si se reduce V_{mx} se reducirá el consumo de glucosa para una misma cantidad de insulina simulándose una intolerancia a la glucosa.

Mediante un razonamiento similar, volviendo a la ecuación 2.20:

$$EGP(t) = k_{p1} - k_{p2}G_p(t) - k_{p3}I_d(t) - k_{p4}I_{po}(t) \quad EGP(0) = EGP_b$$

Podemos comprobar como la producción de glucosa en el hígado depende directamente inversamente de la cantidad de insulina en el torrente sanguíneo a través del parámetro k_{p3} . Esto implica que una disminución de k_{p3} aumentará la producción de glucosa para una misma cantidad de insulina generándose un efecto similar al de la variación de V_{mx} .

Parámetro	Variación	Efecto
V_{mx}	↓	Menor consumo de glucosa
k_{p3}	↓	Mayor producción de glucosa
β	↑	Mayor producción de insulina
K	↑	Mayor secreción de insulina

Tabla 2.8: Efecto producido por la modificación de los parámetros del modelo.

Por otro lado, la secreción de insulina controlada por β y K de acuerdo a la ecuación 2.29, puede verse modificada en los diabéticos de tipo 2 en mayor o menor medida, de forma similar a lo que ocurre con la intolerancia a la glucosa. En esta situación, una reducción en cualquiera de los dos parámetros

provoca una menor secreción de insulina y por tanto una menor sensibilidad a los aumentos de glucosa en el plasma sanguíneo. En la tabla 2.8 se resume el efecto que tiene modificar los diferentes parámetros en el comportamiento del modelo. En la figura 2.12 se muestran los resultados obtenidos en diferentes

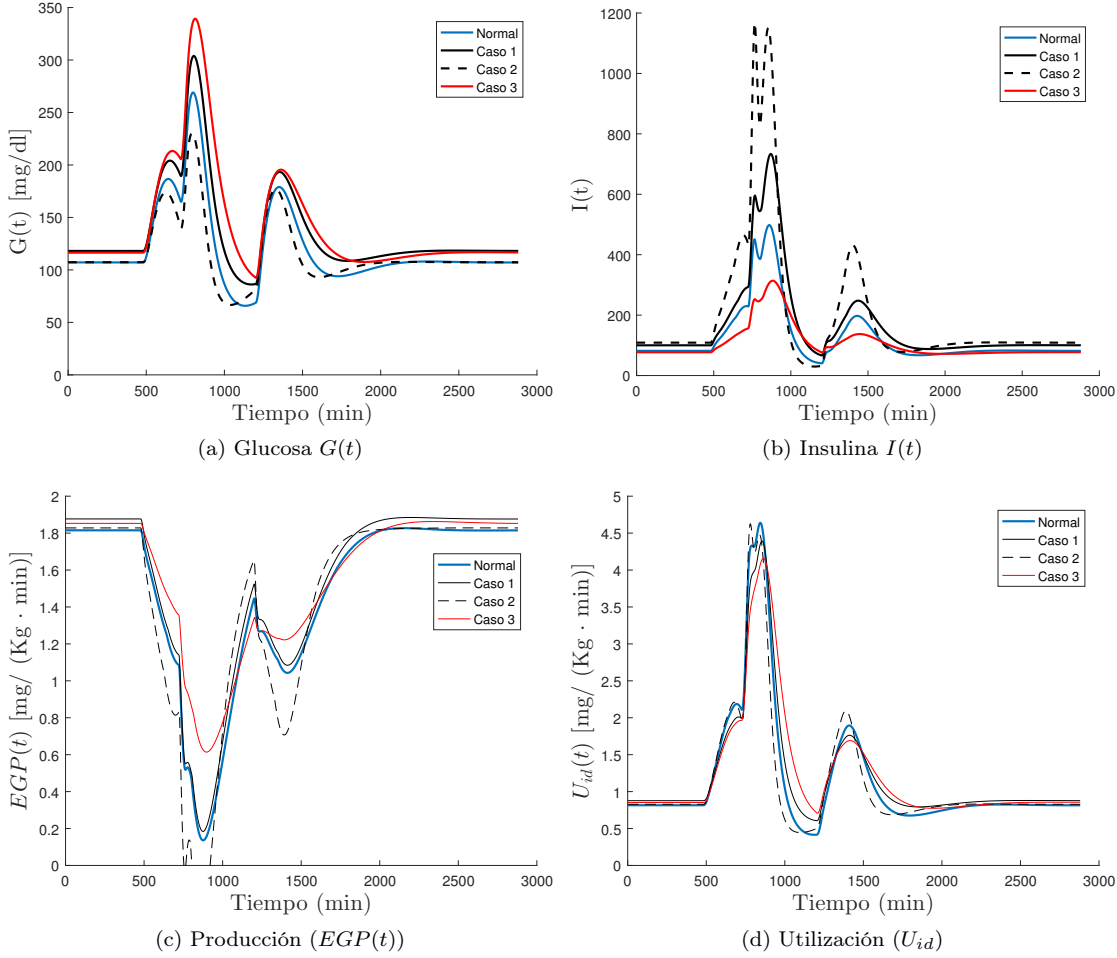


Figura 2.12: Variación en la concentración de glucosa en sangre $G(t)$ e insulina en sangre $I(t)$ y del consumo y producción de glucosa, para un día completo para diferentes casos de intolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina.

escenarios de simulación en los que se ha modificado la sensibilidad y responsabilidad a la insulina. En este caso, se han mantenido los parámetros constantes durante la simulación de un día completo, para estudiar mejor los efectos que produce variar cada pareja de parámetros (V_{mx}, k_{p3}) y (K, β).

Caso 1: Se simula una intolerancia a la glucosa reduciendo a la mitad el valor de V_{mx} y k_{p3} , conservando los valores de producción de insulina del conjunto de parámetros de tipo 2.

Caso 2: Se simula la misma intolerancia a la glucosa, incrementando la producción de insulina doblando el valor de K y β .

Caso 3: Se disminuye la producción de insulina reduciendo a la mitad el valor de K y β sin aumentar la tolerancia a la glucosa.

Analizando caso por caso mediante los resultados obtenidos, si se estudia primero el *caso 3* donde se ha reducido la producción de insulina, podemos comprobar en primer lugar que el valor en régimen permanente de la concentración de insulina (figura 2.12b) no se ve modificados respecto al valor basal

en el caso normal, pero si se produce una disminución en la producción de la misma en los periodos de ingesta de glucosa tanto en el máximo alcanzado como en la pendiente de la curva.

En cuanto a los efectos de esta situación sobre la concentración de glucosa, se alcanza el valor más elevado de la misma debido principalmente a que la utilización (figura 2.12d) toma su valor más bajo y la producción de glucosa no se inhibe totalmente durante los periodos de mayor actividad.

Pasando ahora a los *casos 1 y 2*, podemos observar que en el caso 1 se produce un efecto similar al ocurrido por la reducción en la producción de insulina, pero esta vez debido a una menor sensibilidad a la misma, que propicia que la glucosa en sangre se eleve en mayor medida para cantidades similares de insulina. Es interesante observar que en este caso, a pesar de haber mantenido constantes K y β respecto a la situación normal, la producción de insulina ha crecido debido a la mayor cantidad de glucosa en el plasma sanguíneo, pero no de manera suficiente como para compensar su efecto.

En el caso 2, al haber compensado la intolerancia a la glucosa mediante un incremento en los niveles de producción de insulina, podemos observar como los valores de glucosa son incluso menores que en el caso normal, a pesar de la intolerancia a la misma. De este hecho se deduce que los incrementos en la producción de insulina son más efectivos que una posible reducción de la intolerancia a la glucosa.

2.3. Adaptación del modelo a diabéticos de tipo 1

El modelo presentado anteriormente representa la evolución de la glucosa en sangre ante perturbaciones debidas a la ingesta de carbohidratos en personas sanas y con diabetes de tipo 2. La diferencia principal entre la diabetes tipo 2 y la diabetes tipo 1, es que en esta última enfermedad la secreción de insulina por el organismo $S(t)$ es nula, luego es necesario proporcionar la insulina de forma externa ya sea mediante inyecciones o mediante infusión continua con una bomba subcutánea.

Para extrapolar el modelo a pacientes con diabetes tipo 1, hay que incorporar la dinámica de infusión de insulina subcutánea y adaptar el resto de compartimentos a esta situación.

2.3.1. Modelo para la infusión subcutánea de insulina

La infusión de insulina ($IIR(t)$) se puede modelar como un sistema de dos compartimentos, que representan las concentraciones subcutáneas de insulina monomérica y no-monomérica. Parte de la insulina inyectada (monomérica), pasa al plasma y parte se descompone en insulina monomérica, que pasa posteriormente al plasma sanguíneo.

$$\dot{I}_{sc1}(t) = -(k_d + k_{a1})I_{sc1}(t) + IIR(t) \quad I_{sc1}(0) = I_{sc1ss} \quad (2.32)$$

$$\dot{I}_{sc2}(t) = k_d I_{sc1}(t) - k_{a2} I_{sc2}(t) \quad I_{sc2}(0) = I_{sc2ss} \quad (2.33)$$

$$R_i(t) = k_{a1} I_{sc1}(t) + k_{a2} I_{sc2}(t) \quad (2.34)$$

Donde:

$IIR(t)$ (pmol/(kg min)) es la cantidad de insulina infundida.

$I_{sc1}(t), I_{sc2}(t)$ (pmol/kg) representan la cantidad de cada tipo de insulina.

k_d (min^{-1}) es el ratio de descomposición de la insulina inyectada.

k_{a1}, k_{a2} (min^{-1})son los ratios de transmisión de insulina al plasma sanguíneo.

Las condiciones iniciales del sistema dependen de la cantidad de insulina en régimen permanente, asumiendo que hay algún tipo de control sobre la misma:

$$I_{sc1ss} = \begin{cases} \frac{I_{pb}}{k_d + k_{a1}} \left(m_2 + m_4 - \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_3} \right) & \text{En lazo cerrado} \\ \frac{IIR_b}{k_d + k_{a1}} & \text{En lazo abierto} \end{cases} \quad (2.35)$$

$$I_{sc2ss} = \frac{k_d}{k_{a2}} I_{sc1ss} \quad (2.36)$$

En la tabla 2.9 se recoge el valor de los diferentes parámetros.

Parámetro	Tipo 1	Unidades
k_d	0.0164	min^{-1}
k_{a1}	0.0018	min^{-1}
k_{a2}	0.0182	min^{-1}
I_{sc1ss}	53.231	$\text{pmol}/(\text{kg min})$
I_{sc2ss}	47.966	$\text{pmol}/(\text{kg min})$

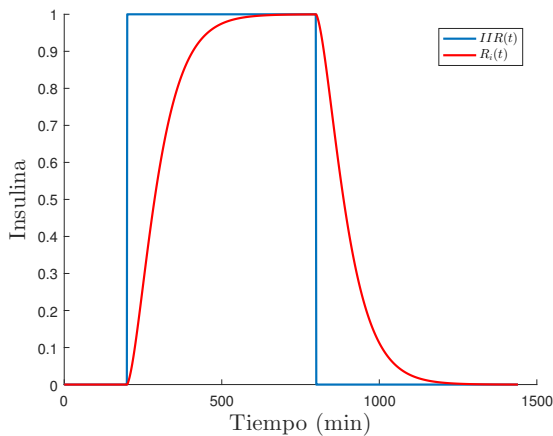
Tabla 2.9: Parámetros del modelo dinámico glucosa-insulina para la infusión de insulina.

Características dinámicas del subsistema de infusión de insulina

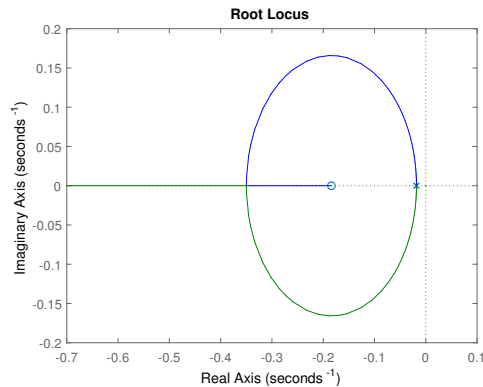
Puesto que a la hora de plantear un control en lazo cerrado, la infusión externa de insulina es la única forma de actuación posible, es interesante conocer el comportamiento de la misma desde que es introducida en el organismo por una bomba de insulina hasta que aparece en el torrente sanguíneo para realizar su función.

Si planteamos las ecuaciones 2.35 como una función de transferencia tomando como entrada el ratio de infusión de insulina $IIR(t)$ y como salida el ratio de aparición de la insulina en el plasma $R_i(t)$, se obtiene lo siguiente:

$$\frac{R_i(t)}{IIR(t)} = \frac{(k_{a1} + k_{a2}k_d)s + k_{a1}k_{a2} + k_{a2}k_d(k_d + k_{a1})}{(s + k_{a1} + k_d)(s + k_{a2})} \quad (2.37)$$



(a) Respuesta al escalón



(b) Lugar de las raíces

Figura 2.13: Análisis del subsistema de infusión de insulina ante una entrada de tipo escalón unitario.

Dando valores y analizando con Matlab la función de transferencia, se obtienen los resultados mostrados en la figura 2.13. En primer lugar, si se observa el lugar de las raíces, se ve que el sistema

es intrínsecamente estable con un cero y dos polos en la zona negativa del eje real. Por otro lado, atendiendo a la respuesta al escalón, esta no presenta sobreimpulso como es de esperar en un sistema con polos reales y tiene un tiempo de establecimiento de 314 minutos.

Este último dato permite comprobar el reto que supone el control en lazo cerrado de la diabetes, dado que la inercia de la insulina al introducirse en el organismo complica en gran medida la respuesta ante los cambios bruscos en los niveles de glucosa provocados durante una comida. En el siguiente capítulo se mostrará como se ha abordado el problema mediante dos estrategias de control diferente tratando de mitigar este efecto.

2.3.2. Modificación del subsistema de insulina

En los pacientes con diabetes tipo 1 se asume que la secreción de insulina $S(t)$ es nula, luego $S(t) = 0$. Para adaptar el modelo, es necesario modificar las ecuaciones y las condiciones iniciales en función de esta suposición.

Las condiciones iniciales del sistema de insulina dependen ahora de la cantidad basal de insulina introducida de forma externa, luego $I_{pb} = cte$ es ahora un parámetro de diseño. Por otro lado, la insulina en la vena porta que actuaba como señal de control ya no tiene influencia en el modelo luego:

$$I_{lb} = I_{pb} \frac{m_2}{m_1 + m_3} \quad I_b = \frac{I_{pb}}{V_i} \quad (2.38)$$

2.3.3. Modificación del sistema de producción interna de glucosa

Puesto que la producción interna de glucosa $EGP(t)$ depende de la concentración de insulina en el plasma, también es necesario adaptar este modelo a la nueva situación. Concretamente, cambia la producción de glucosa en régimen permanente:

$$k_{p1} = EGP_b + k_{p2}G_{pb} + k_{p3}I_b \quad (2.39)$$

2.4. Caracterización del sensor CGM

Los sensores CGM utilizados en dispositivos comerciales distan de ser perfectos e introducen diversos errores en la medida. Además, puesto que la concentración de glucosa se mide en el fluido intersticial en lugar de en el plasma sanguíneo, aparece una dinámica entre ambas señales que también debe ser tenida en cuenta.

En [14] se realiza un estudio sobre los sensores empleados en los dispositivos Dexcom Seven PLUS y Dexcom G4, proponiendo un modelo que tiene en cuenta diversos aspectos del proceso de medida:

- Dinámica entre la glucosa en el plasma sanguíneo y la glucosa en el fluido intersticial.
- Ruido aditivo de medida.
- Error de ganancia y offset introducido por el sensor.

El objetivo es obtener una relación entre la señal $CGM(t)$ proporcionada por el sensor y la glucosa en sangre $BG(t)$. En la figura 2.14 se muestra un diagrama de bloques del sistema propuesto. A grandes rasgos, el modelo se compone de un retraso temporal de primer orden que pretende representar el tiempo que transcurre desde que la glucosa llega al torrente sanguíneo y se filtra al líquido intersticial, un error de calibración que modela el deterioro del sensor a lo largo del tiempo y una componente de ruido.

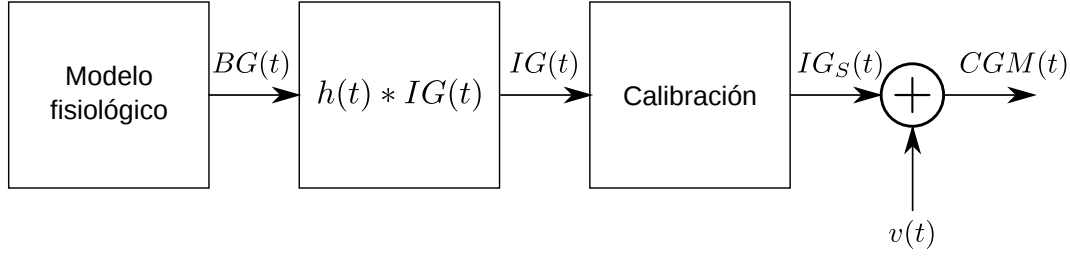
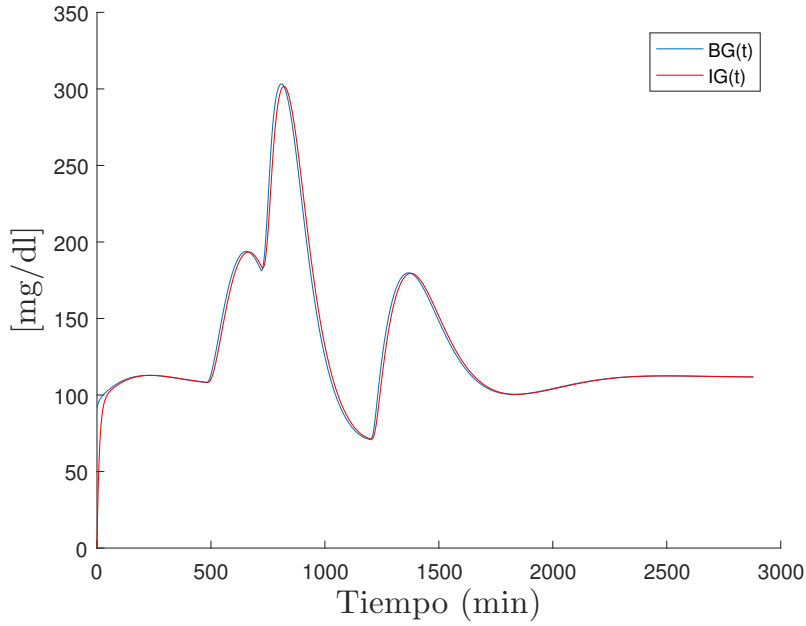


Figura 2.14: Modelo del sensor CGM

2.4.1. Dinámica BG-IG

La primera etapa del modelo representa la dinámica entre la glucosa en sangre $BG(t)$ y la glucosa en el fluido intersticial $IG(t)$. La glucosa en el fluido intersticial sigue aproximadamente el mismo perfil que la glucosa en sangre, apareciendo una atenuación g y un retraso τ entre ambas señales. Durante el resto de la sección y por mayor claridad se utiliza la notación $BG(t)$ para representar la señal de glucosa $G(t)$ que se obtiene como salida del modelo dinámico glucosa-insulina presentado en la sección anterior.

Figura 2.15: Dinámica BG-IG para el modelo tipo 2 en una simulación de tres comidas durante 48 horas con $g = 1$ y $\tau = 10$ min.

Si bien el retraso entre ambas señales no es constante y se ve modificado durante el ejercicio físico o las comidas, de forma aproximada puede modelarse mediante un sistema de orden 1 tal que:

$$\dot{IG}(t) = -\frac{1}{\tau}IG(t) + \frac{g}{\tau}BG(t) \quad (2.40)$$

En la figura 2.15 se ilustra la dinámica BG-IG en la simulación de tres comidas en el caso de un diabético tipo 2 con un desfase de 10 minutos entre ambas señales. Se puede comprobar que, como es típico en este tipo de sistemas existe un error de seguimiento mientras se producen cambios en la señal de entrada, en este caso la concentración de glucosa en sangre $BG(t)$.

Por otro lado, no se contempla error de ganancia puesto que este se representa con mayor fidelidad en las otras etapas del modelo, manteniendo la ganancia en régimen permanente de esta etapa igual a la unidad ($g = 1$).

2.4.2. Error de calibración

La glucosa intersticial medida por el sensor (IG_S) incorpora un error de ganancia y un error de offset representados por los parámetros $a(t)$ y $b(t)$ respectivamente.

$$IG_S(t) = a_i(t)IG(t) + b_i(t) \quad (2.41)$$

Se considera los parámetros varían en el tiempo conforme se deteriora el sensor tal que:

$$a_i(t) = \sum_{k=0}^m a_{ik} t^k \quad b_i(t) = \sum_{k=0}^l b_{ik} t^k \quad (2.42)$$

Siendo m y l el orden de los polinomios, y t el tiempo de vida del sensor. Por otro lado, el valor de $a(t)$ y $b(t)$ se asume constante durante el periodo de tiempo que separa las posibles calibraciones realizadas en el mismo para cancelar los errores. En la figura 2.16 se ha representado la glucosa en sangre (rojo) y la glucosa en el fluido intersticial (azul) incrementando los errores de offset y ganancia conforme pasa el tiempo.

El valor de los parámetros a_1 y b_1 se ha incrementado de forma discreta tomando intervalos de tiempo irregulares que podrían corresponderse con posibles calibraciones, pero no se ha realizado ningún tipo de calibración para observar su efecto en la medida. Se puede comprobar como el error tanto en régimen permanente como durante las comidas se va haciendo cada vez más pronunciado en ausencia de calibraciones.

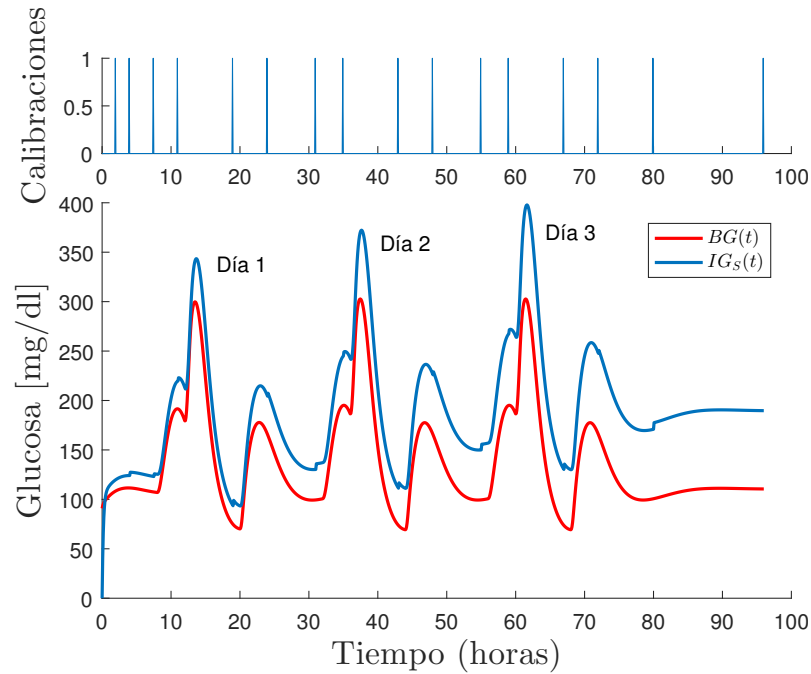


Figura 2.16: Simulación de tres días consecutivos aplicando el error de calibración debido al deterioro del sensor.

2.4.3. Ruido de medida

El ruido de medida se describe mediante un proceso autorregresivo (AR) de orden q tal que:

$$v(t) = \sum_{k=1}^q \alpha_k v(t-k) + w(t) \quad (2.43)$$

Donde $w_i(t)$ sigue una distribución normal $N(0, \sigma_w^2)$. Esto implica que una componente del ruido se asume aleatoria pero otra parte del mismo está influenciada por medidas anteriores, concretamente por las dos últimas medidas. En la tabla 2.10 se muestra el valor de los diferentes parámetros.

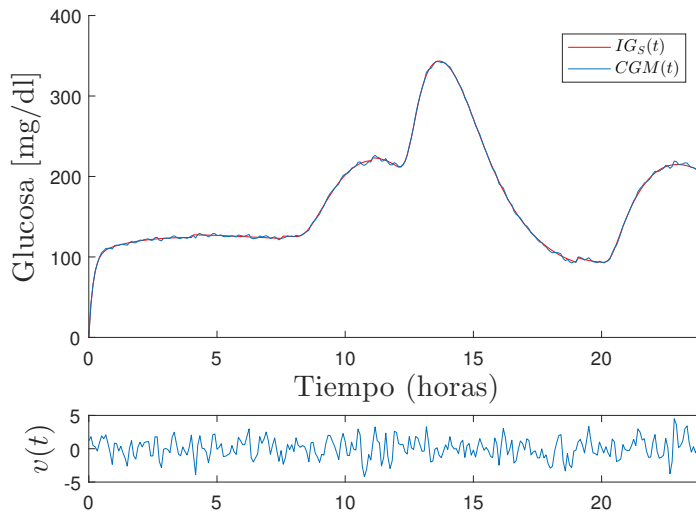


Figura 2.17: Simulación de la concentración de glucosa en el fluido intersticial antes y después de la aplicación del ruido de medida.

En la figura 2.17 se ha representado la concentración de glucosa en el fluido intersticial antes y después de la aplicación del ruido aditivo de medida. Por otro lado, se ha representado el ruido de forma individual para cuantificar su importancia. En el peor caso, el ruido representa un error del 5% sobre el total de la medida, que no es demasiado significativo en comparación con el error de calibración.

Parámetro	Etap	Valor	Unidades
τ	BG-IG	10	min
a_0	Calibración	1.1	min^{-1}
a_1		0.0002	-
b_0		$-14,8 \cdot 10^{-3}$	mg/dL
b_1		0.04	mg/dL/min
α_1	Ruido	1.013	-
α_2		0.2135	-
σ_w^2		11.3	mg^2/dL^2

Tabla 2.10: Parámetros del modelo de sensor CGM

2.4.4. Calibración

Como último paso, se ha diseñado en Simulink un módulo de calibración para asemejar el sistema a los sensores CGM comerciales. Los sensores CGM comerciales incorporan un sistema para realizar calibraciones a discreción del usuario, recomendándose realizar al menos cuatro calibraciones durante una jornada. El método de calibración utilizado consiste en un ajuste lineal mediante el método de los dos puntos, en el que se calculan una componente de corrección de la ganancia a y del offset b a partir de dos medidas.

Sean CGM_1 y CGM_2 dos medidas obtenidas mediante el sensor CGM y BG_1 y BG_2 dos medidas de referencia de la concentración de glucosa en sangre obtenidas por un método considerado exacto (en este caso la salida del subsistema de glucosa). Se pueden calcular las medidas CGM corregidas $CGM'(t)$ para un intervalo entre calibraciones de la siguiente manera:

$$CGM'(t) = CGM(t) \cdot a + b \quad (2.44)$$

Donde a y b se obtienen planteando el sistema de ecuaciones:

$$\begin{aligned} BG_1 &= CGM_1 \cdot a + b \\ BG_2 &= CGM_2 \cdot a + b \end{aligned} \quad (2.45)$$

Llegando a la expresión final para las medidas corregidas:

$$CGM'(t) = BG_1 + \frac{BG_1 - BG_2}{CGM_1 - CGM_2} (CGM(t) - CGM_1) \quad (2.46)$$

En la figura 2.18a se muestra la medida del sensor calibrado mediante el método propuesto en comparación con las medidas simuladas para el sensor sin calibrar y los valores de referencia de la glucosa en sangre. Se puede ver como la señal $CGM'(t)$ calibrada es capaz de seguir de forma aproximada a la concentración de glucosa en sangre tomada como referencia, utilizando únicamente cuatro calibraciones por día junto con una calibración inicial de dos puntos.

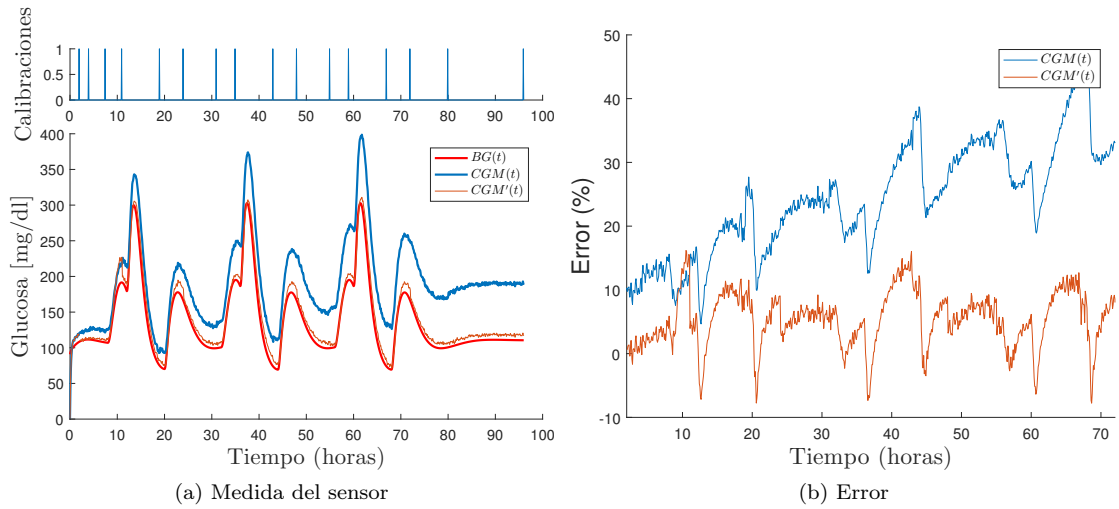


Figura 2.18: Simulación de la concentración de glucosa en el fluido intersticial antes y después de la aplicación del ruido de medida.

Para cuantificar mejor la diferencia entre las medidas del sensor antes y después de la calibración, se ha representado también el error porcentual de la medida respecto a la referencia $BG(t)$, calculado mediante la expresión 2.47.

$$e_{\%}(t) = \frac{CGM(t) - BG(t)}{CGM(t)} \cdot 100\% \quad (2.47)$$

La señal calibrada se mantiene en un intervalo de error de $[-10\%, 15\%]$ eliminándose la tendencia ascendente en ausencia de calibración que, si bien puede llevar a equívoco en situaciones cercanas a valores de hipoglicemia o hiperglicemia, proporciona suficiente precisión para llevar a cabo el control en lazo cerrado del sistema.

Capítulo 3

Control en lazo cerrado

El control en lazo cerrado se centra principalmente en los pacientes con diabetes tipo 1, cuyo organismo no genera insulina o lo hace de forma testimonial. El objetivo es sustituir la función realizada por el páncreas mediante un lazo de control en el que se monitoriza la glucosa en el fluido intersticial de forma continua, y se calcula la insulina a inyectar en función de este valor y de las comidas anunciadas por el usuario.

Para el diseño del sistema de control se utiliza un modelo de planta derivado del modelo glucosa-insulina presentado en el capítulo 2, mientras que para el test del sistema se utiliza el modelo completo junto con la dinámica del sensor CGM comercial.

En este capítulo se presenta en primer lugar el proceso de obtención de un modelo en el espacio de estados linealizado, para su uso en el diseño de controladores. A partir de este modelo de planta se diseña un sistema de control PID y un controlador óptimo MPC (model predictive controller).

3.1. Planteamiento del problema

A la hora de plantear el control en lazo cerrado de la glucosa en sangre, hay que tener en cuenta algunos aspectos que hacen que el problema no sea trivial:

- La planta es no lineal y no modela por completo el comportamiento del sistema.
- Los sensores no son muy precisos y se deterioran con el tiempo.
- El efecto de la insulina en el organismo no es inmediato, presentando un retraso que complica el control.

El modelo de planta a utilizar para el diseño de controladores, es el ya presentado en las secciones anteriores, en su versión para diabéticos tipo 1, junto con un modelo mínimo del sensor.

La planta cuenta con dos entradas ($Ra(t)$ e $IIR(t)$) y una salida ($CGM(t)$). El ratio de aparición de glucosa ($Ra(t)$) se considera una perturbación conocida. Para homogeneizar la notación, de ahora en adelante las variables toman los siguientes nombres típicos en ingeniería de control:

- Entrada: *insulin infusion rate* $u(t) = IIR(t)$.
- Perturbación: $d(t) = Ra(t)$.
- Salida: $y(t) = CGM(t)$

El objetivo es seguir una referencia $r(t)$ de glucosa en sangre igual a $r = 130\text{mg/dL}$. Por otro lado cuando aparezcan las perturbaciones debidas a la ingesta de glucosa, la concentración de glucosa deberá mantenerse dentro de unos límites:

$$70 \leqslant CGM(t) \leqslant 200 \quad \text{mg/dL} \quad (3.1)$$

Para el planteamiento de los objetivos de control (referencia y márgenes superior e inferior), se han tomado los valores medios considerados normales, de hiperglucemia e hipoglucemia en personas con diabetes. En la evaluación del rendimiento de las diferentes estrategias de control, se establecen diferentes métricas que cuantifican el uso de insulina y las situaciones de hipoglucemia e hiperglucemia producidas:

- Insulina total utilizada.
- Valor máximo de glucosa alcanzado.
- Valor mínimo de glucosa alcanzado.
- Tiempo fuera de los umbrales de rendimiento.

3.2. Estudio de la planta y linealización

En primer lugar se va a plantear un modelo en variables de estado de la planta adaptada para pacientes con diabetes tipo 1 tal que:

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t) \quad (3.2)$$

$$y(t) = Cx(t) \quad (3.3)$$

El vector de estados considerado es el siguiente:

$$x(t) = \begin{bmatrix} CGM(t) \\ I_1(t) \\ I_d(t) \\ G_p(t) \\ G_t(t) \\ X(t) \\ I_{sc1}(t) \\ I_{sc2}(t) \\ I_p(t) \\ I_l(t) \end{bmatrix} \quad (3.4)$$

Para obtener la matriz A es necesario linealizar \dot{G}_t . Si recuperamos las ecuaciones y , podemos ver que la parte no lineal corresponde a U_{id} .

$$\begin{aligned} \dot{G}_t &= -U_{id} + k_1 G_p(t) - k_2 G_t(t) \\ U_{id}(t) &= \frac{V_m(X(t))G_t}{K_{m0} + G_t} \\ V_m(X(t)) &= V_{m0} + V_{mx}X(t) \end{aligned} \quad (3.5)$$

Sustituyendo tenemos que:

$$U_{id}(t) = \frac{V_{m0}}{K_{m0} + G_t(t)} G_t(t) + \frac{V_{mx}}{K_{m0} + G_t(t)} X(t) G_t(t) \quad (3.6)$$

Para linealizar una función de varias variables cuando se plantea un sistema en variables de estado, se puede recurrir a una aproximación de primer orden tomando el gradiente de la función en el punto de operación considerado.

$$L(x, y) = f(a, b) + \frac{\partial f}{\partial x}(x - a) + \frac{\partial f}{\partial y}(y - b) \quad (3.7)$$

En nuestro caso particular, se linealiza en el punto de trabajo $(a, b) = (\bar{G}_t, \bar{X})$. En primer lugar, se calculan las derivadas parciales:

$$\left. \frac{\partial U_{id}}{\partial G_t} \right|_{(\bar{G}_t, \bar{X})} = \frac{V_{m0} + V_{mx}\bar{X}}{K_m + \bar{G}_t} - \frac{\bar{G}_t(V_{m0} + V_{mx}\bar{X})}{(K_m + \bar{G}_t)^2} \quad (3.8)$$

$$\left. \frac{\partial U_{id}}{\partial X} \right|_{(\bar{G}_t, \bar{X})} = \frac{V_{mx}\bar{G}_t}{K_m + \bar{G}_t} \quad (3.9)$$

Sustituyendo en 3.7 tenemos que:

$$L[U_{id}] = \frac{V_{m0} + V_{mx}\bar{X}}{K_m + \bar{G}_t} + \left(\frac{V_{m0} + V_{mx}\bar{X}}{K_m + \bar{G}_t} - \frac{\bar{G}_t(V_{m0} + V_{mx}\bar{X})}{(K_m + \bar{G}_t)^2} \right) (G_t - \bar{G}_t) + \frac{V_{mx}\bar{G}_t}{K_m + \bar{G}_t} (X - \bar{X}) \quad (3.10)$$

Recopilando las ecuaciones en forma matricial, se obtienen las matrices A , B , C y D que describen el modelo en variables de estado.

$$A = \begin{bmatrix} -\frac{1}{\tau} & 0 & 0 & \frac{1}{V_{g,\tau}} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -k_i & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{k_i k_{a1}}{V_i} & \frac{k_i k_{a2}}{V_i} & 0 & 0 \\ 0 & k_i & -k_i & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -k_{p3} & -(k_{p2} + k_1) & k_2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & k_1 & a_{56} & \frac{V_{mx}\bar{G}_t}{K_m + \bar{G}_t} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -p_{2U} & \frac{p_{2U} k_{a1}}{V_i} & \frac{p_{2U} k_{a2}}{V_i} & 0 & \frac{p_{2U}}{V_i} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -(k_{a1} + k_d) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & k_d & -k_{a2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & k_{a1} & k_{a2} & -(m_2 + m_4) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & m_2 & -(m_1 + m_3) \end{bmatrix}$$

$$a_{56} = -k_2 - \left(\frac{V_{m0} + V_{mx}\bar{X}}{K_m + \bar{G}_t} - \frac{\bar{G}_t(V_{m0} + V_{mx}\bar{X})}{(K_m + \bar{G}_t)^2} \right)$$

$$B = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 1 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 1 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad C = \begin{bmatrix} \frac{1}{\tau} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad D = 0$$

El siguiente paso es la elección del punto de operación (\bar{G}_t, \bar{X}) . Para ello, se somete la planta a valores constantes de entrada y perturbación, tomándose el valor en régimen permanente de G_t y X . El resultado se muestra en la figura 3.1

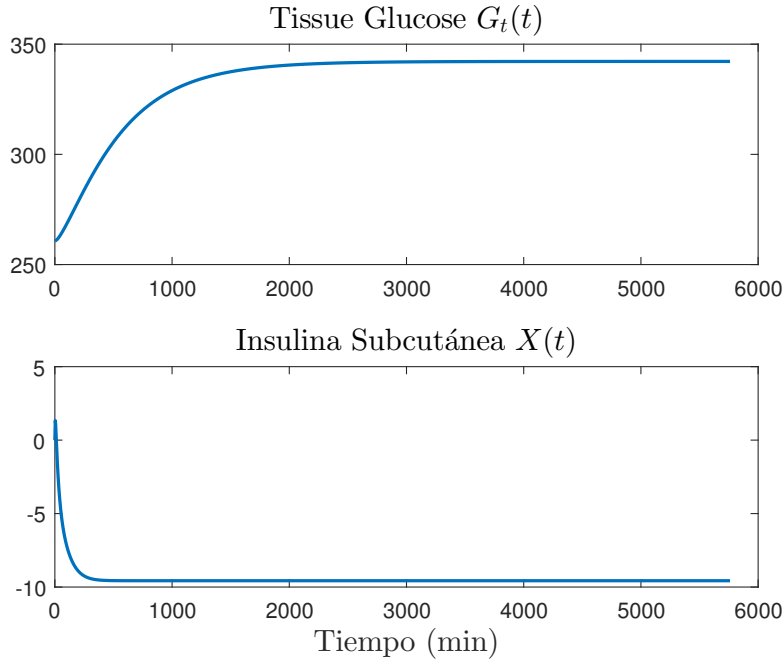


Figura 3.1: Obtención del punto de operación de la planta para $IIR = 0,796$ y $Ra = -2,04$

3.2.1. Características dinámicas de la planta y estabilidad

En la figura 3.2 se ha representado la respuesta de la planta ante entradas de tipo impulso y escalón unitario. Como ya se estableció en la sección anterior, la planta dispone de dos entradas (glucosa procedente de la comida e insulina) y una salida (concentración de glucosa en sangre). La aportación externa de glucosa $d(t)$ se considera una perturbación mientras que la aportación de insulina es la entrada sobre la que se tiene control $u(t)$.

Es interesante conocer las constantes de tiempo que aparecen al actuar sobre las distintas entradas, para estimar de forma aproximada como afectará la perturbación al control del sistema. Si nos fijamos primero en la respuesta al impulso, se puede observar que el tiempo de recuperación del valor inicial t_s , calculado al 2% indica que tras una perturbación el sistema tardará 848 minutos en recuperarse, mientras que tras una actuación tardará 1285 minutos en volver a sus niveles originales. Esto deja entrever que el control de la planta es complicado debido a que la inercia es mayor desde la actuación que desde la perturbación.

Por otro lado, atendiendo a las respuestas al escalón unitario, se puede comprobar como mientras que la respuesta a la perturbación es inmediata, la respuesta a la actuación presenta un retraso de aproximadamente 150 minutos, debido al subsistema de infusión externa de insulina, como ya se comentó en la sección 2.3.1. La última conclusión que se extrae es que la planta es estable en lazo abierto, puesto que ante entradas acotadas la salida se mantiene acotada.

3.3. Control en lazo abierto

El control en lazo abierto consiste en inyectar insulina a la hora de las comidas junto con una cantidad de insulina constante para compensar la producción interna de glucosa. En esta situación, el ratio de

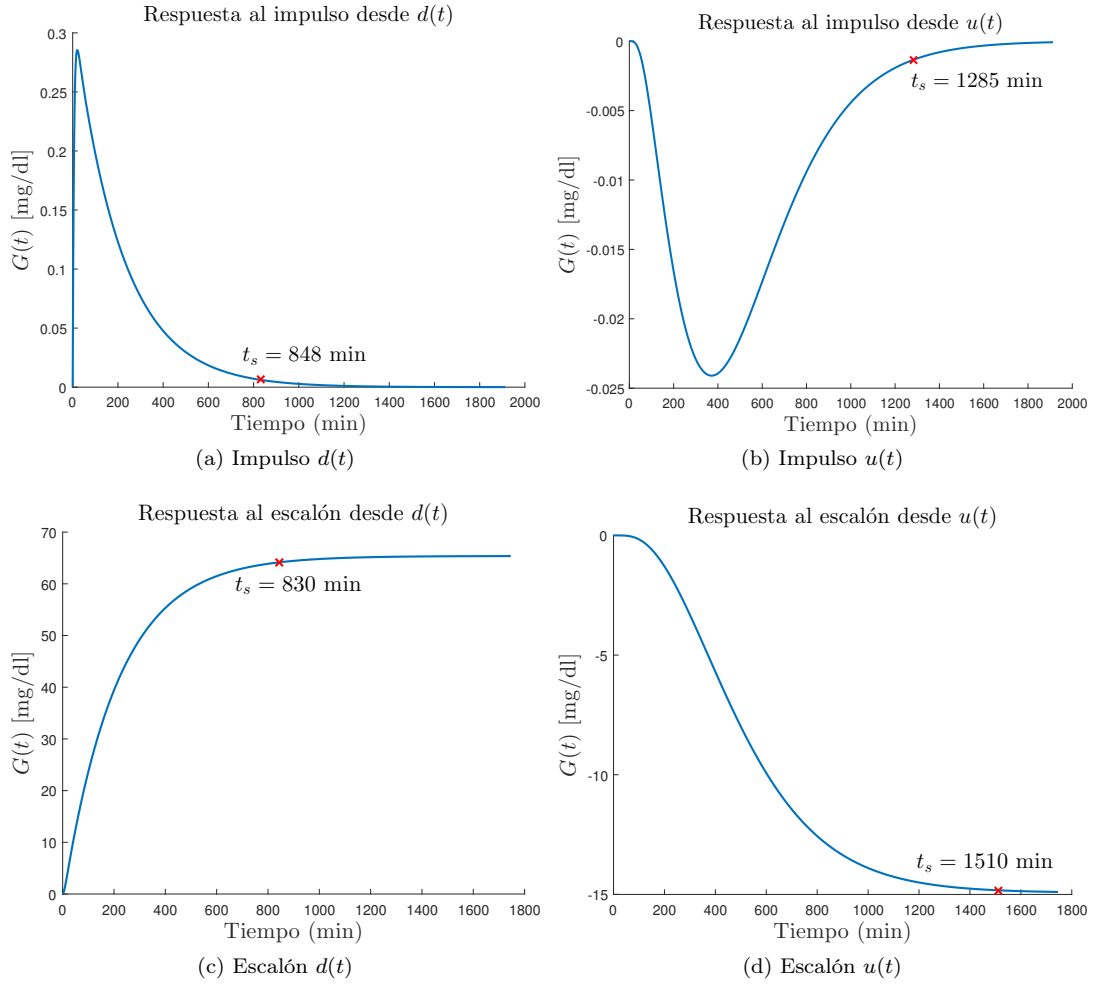


Figura 3.2: Respuesta de la planta a entradas de tipo impulso y escalón unitario aplicadas de forma separada en la entrada de perturbación $d(t)$ y en la actuación $u(t)$.

infusión de insulina se calcula como:

$$IIR(t) = \sum_{j=1}^{N_{meal}} D_j^{ins} \delta(t - t_j) + IIR_b \quad (3.11)$$

Donde:

IIR_b es la cantidad basal de insulina.

D_j^{ins} es la cantidad de insulina (bolo) inyectada para compensar la comida j .

t_j es el instante en el que se produce la comida.

$\delta(t)$ es el impulso unitario.

N_{meal} es la cantidad de comidas.

3.4. Control PID

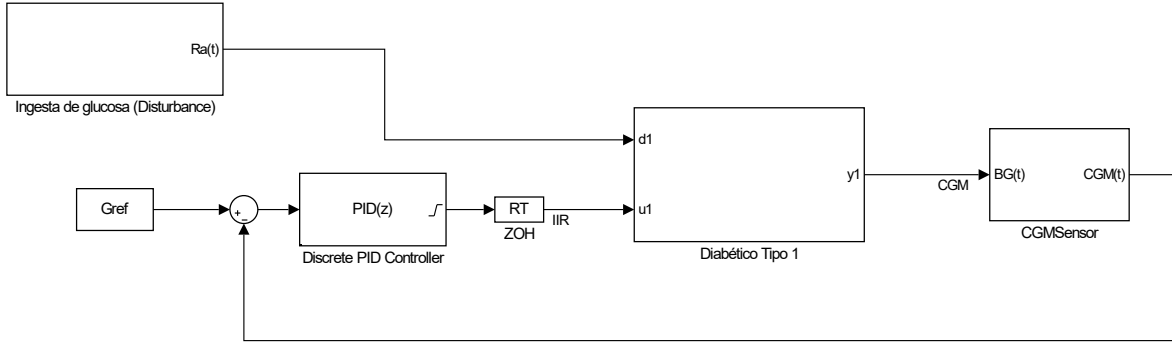


Figura 3.3: Diagrama de bloques del control PID para diabéticos de tipo 1

Para realizar el control PID se ha escogido el esquema clásico de realimentación, cuya implementación en Simulink se muestra en la figura 3.3. Como se puede observar, este se compone de un controlador PID, el modelo dinámico para diabéticos de tipo 1 y el sensor CGM desarrollados en el capítulo anterior. El controlador es un PID discreto con la siguiente función de transferencia en variable z obtenida mediante el método *Forward Euler*:

$$\frac{U(z)}{E(z)} K_P + K_I \cdot T_S \frac{1}{z-1} + K_D \frac{1}{T_S} \frac{z-1}{z} \quad (3.12)$$

Donde:

$U(z)$: Es la señal de actuación. Para evitar valores de actuación sin sentido, puesto que se corresponde con la infusión de una cantidad física se ha limitado al intervalo $[0, 35]$ mediante saturación.

$E(z)$: Es la señal de error calculada como $G_{ref} - CGM(t)$

K_P , K_I y K_D : Son las constantes de tiempo para la parte proporcional, integral y derivativa respectivamente.

Dada la complejidad de la planta, el ajuste del controlador se ha realizado siguiendo un procedimiento iterativo dividido en dos partes. En la primera, se ha realizado un ajuste automático utilizando la toolbox de control de Matlab. En la segunda se ha realizado un ajuste fino realizando simulaciones paramétricas variando los parámetros del controlador alrededor de los valores obtenidos mediante Matlab.

El ajuste automático de los parámetros del controlador se ha realizado haciendo uso del modelo mínimo linealizado obtenido en la sección 3.2, discretizándolo con un tiempo de muestreo de $T_S = 5\text{min}$. La elección del periodo de muestreo viene motivada por el tiempo de muestreo habitual de los sensores CGM comerciales como el Dexcom Seven, que es de 5 minutos. Para mantener la coherencia con el resto del sistema, en la implementación se realiza la equivalencia de [1 segundo de Simulink = 1 minuto del sistema]. A continuación se muestra el resultado obtenido haciendo uso de la función `piddtune()` de Matlab.

```
>> [C_pi,info] = piddtune(plant(1,1),'PID')
```

```
C_pi =
```

$$K_p + K_i * \frac{T_s}{z-1} + K_d * \frac{z-1}{T_s}$$

```
with Kp = -0.139, Ki = -0.000309, Kd = -15.7, Ts = 5
```

```
Sample time: 5 seconds
```

```
Discrete-time PID controller in parallel form.
```

```
info =
```

```
Stable: 1
```

```
CrossoverFrequency: 0.0047
```

```
PhaseMargin: 60.0000
```

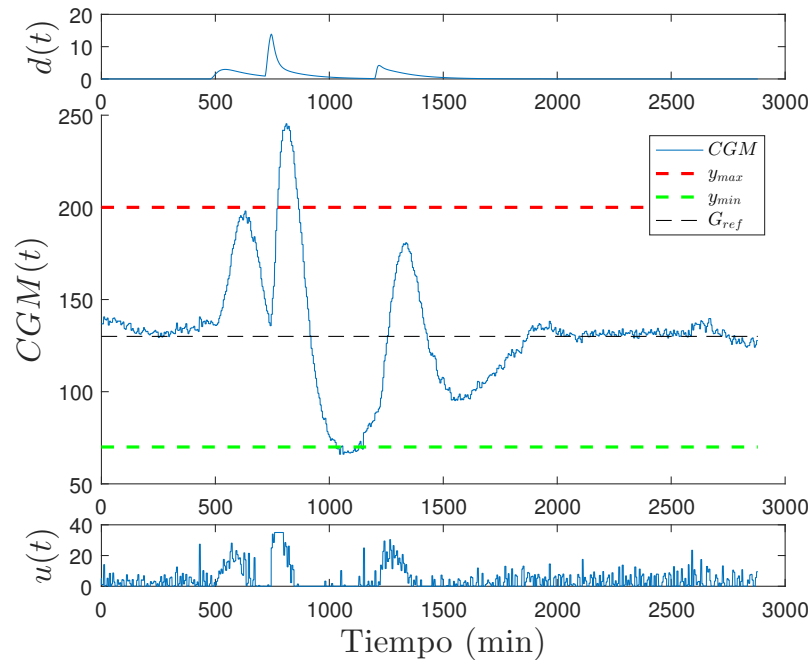


Figura 3.4: Control PID del sistema con los parámetros obtenidos de forma automática en Matlab ($K_P = 0,139$, $K_I = 0,000309$, $K_D = 15,7$) y un tiempo de muestreo de $T_S = 5$ minutos.

En la figura 3.4 se muestra la simulación de un día con tres comidas del sistema con los parámetros obtenidos mediante Matlab. En la parte superior podemos ver el ratio de aparición de glucosa en sangre

que indica en que instante se ha producido la ingesta de glucosa. En la parte inferior, se muestran los valores de insulina calculados por el controlador. Por otro lado, se han representado los valores de glucosa considerados de hiperglucemia (200 mg/dL) e hipoglucemia (70 mg/dL).

Se puede observar que el controlador es capaz de mantener la glucosa dentro de los valores adecuados para la primera y la tercera ingesta de glucosa (45 mg), pero se produce un periodo de hiperglucemia ligera (25 % sobre el valor máximo) para la segunda ingesta de glucosa (70g). Por otro lado, la referencia de 130 mg/dL se sigue correctamente en los periodos sin ingesta de glucosa.

Analizando este resultado se puede deducir como debe ser el proceso de ajuste del controlador. Por un lado, encontramos que para ingestas de glucosa elevadas la señal de actuación se dispara pero no es capaz de corregir a tiempo el pico de glucosa, produciéndose la hipoglucemia igualmente. Además, como consecuencia se produce un periodo de bajos niveles de glucosa, aunque sin llegar a la hipoglucemia, debido a la sobre-actuación del controlador. Para solucionar esto ha de hacerse que el controlador responda más rápido.

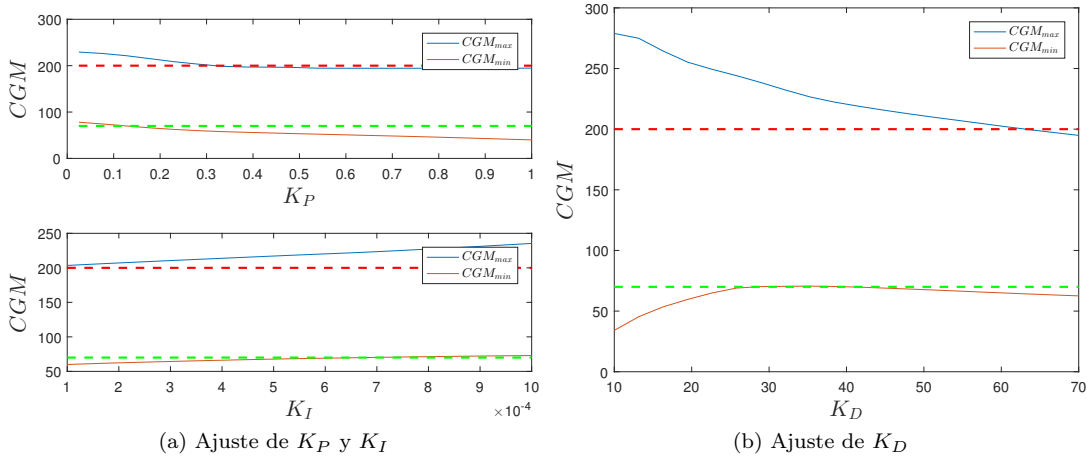


Figura 3.5: Ajuste de los parámetros del controlados PID mediante el método iterativo.

El ajuste de los parámetros se ha realizado mediante una simulación paramétrica, variándolos por separado alrededor del valor obtenido en Matlab. En la figura 3.5b podemos ver, en la parte superior, el máximo y el mínimo valor alcanzado por la señal de glucosa cuando se varía el valor de K_P en el intervalo $[0,025, 1]$. A la hora de elegir los parámetros se ha comprobado que es más ventajoso comprometer las zonas de hipoglucemia para evitar alcanzar valores muy elevados de glucosa, puesto que el controlador responde mejor, luego se toma un valor de $K_P = 0,1$ obtenido en el punto donde se corta CGM_{min} con y_{min} .

En la parte inferior de la misma figura, podemos ver una simulación en la que se ha utilizado un valor de $K_P = 0,1$ y se ha modificado K_I en el intervalo $[0,0001, 0,001]$, manteniendo K_D en su valor por defecto. Siguiendo el mismo razonamiento que con K_P , se escoge un valor de $K_I = 0,000715$. Se puede comprobar que, como se había deducido, K_I tiene un gran efecto en los momentos de glucosa alta pero el efecto no es proporcional al producido en los periodos de glucosa baja.

Finalmente, en la figura 3.5b se muestra una simulación donde se han utilizado los valores ya calculados de $K_P = 0,1$ y $K_I = 0,000715$, variando K_D en el intervalo $[10, 70]$. En este caso podemos observar como a partir de $K_D = 30$ el efecto en las zonas de glucosa baja es inexistente en comparación con el efecto en los momentos de glucosa alta. Tomando un compromiso entre ambos valores, se elige un valor de $K_D = 50$.

En la figura 3.6 se muestran los resultados de simular la situación inicial con os parámetros obtenidos mediante Matlab y la nueva situación con los parámetros calculados de forma iterativa. En la nueva

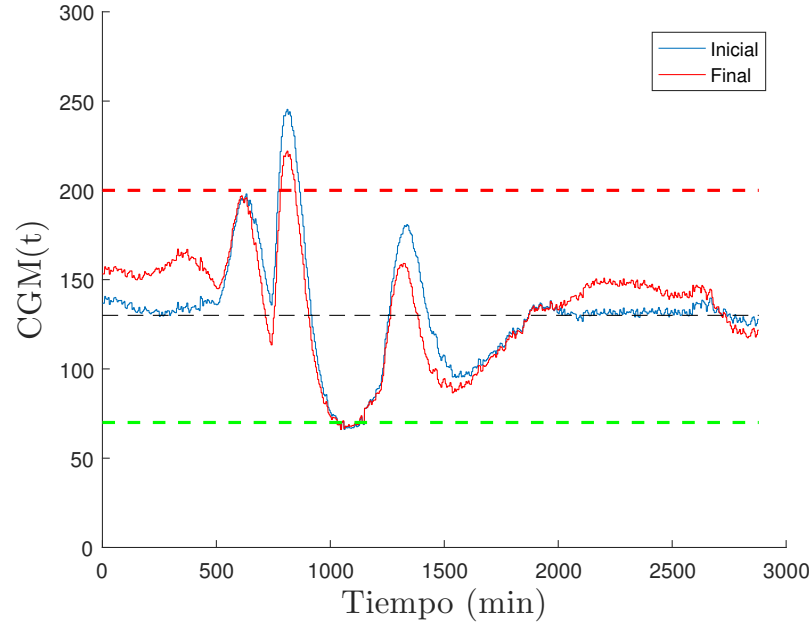


Figura 3.6: Control PID del sistema con los parámetros obtenidos mediante el método iterativo, comparado con el control inicial.

situación, el periodo de hiperglucemia se acorta un 25 %, teniendo una duración de 30 minutos aproximadamente. Además, su valor sobrepasa el límite de la hiperglucemia solo un 12 %, en comparación con el 25 % anterior.

De manera adicional, se puede observar como la respuesta es mucho más rápida, especialmente en la tercera comida donde los niveles de glucosa se reducen un 25 % más rápido. Como efecto negativo, aparece un error en el seguimiento de la referencia de aproximadamente 20mg/dL que no es excesivamente significativo puesto que no presenta problemas de hiperglucemia o hipoglucemia.

3.5. Control MPC

El Model Predictive Control (MPC) es un tipo de control óptimo en el que se busca encontrar la secuencia de control que minimiza una determinada función de coste. De forma general, se plantea la función:

$$J = \sum_{j=1}^{n_y} \sum_{i=1}^p w_y (r_j(k+i|k) - y_j(k+i|k))^2 + \sum_{j=1}^{n_u} \sum_{i=1}^{p-1} w_{\Delta u} (\Delta u(k+i))^2 \quad (3.13)$$

Donde:

- $y_j(k+i|k)$ es la predicción de la salida para el instante $k+i$ hecha en el instante k .
- Δu es el cambio en la señal de control.
- r es la referencia a seguir.
- p es el horizonte de predicción.
- w_y y $w_{\Delta u}$ son los parámetros de ajuste del controlador que penalizan el error y los cambios en la señal de control respectivamente.

Por otro lado, para ajustarse a la situación particular del problema, la optimización se resuelve sujeta a una serie de restricciones tal que:

$$u_{min} \leq u \leq u_{max} \quad (3.14)$$

$$y_{max} \leq r \leq y_{max} \quad (3.15)$$

Donde:

- u es la señal de control, que acotaremos en el intervalo $[0, 35]$.
- y son los valores de salida, en este caso concentración de glucosa, que el controlador debe sobrepasar en la menor medida posible.

Para el diseño del controlador se parte de la planta linealizada y discretizada con un periodo de $T_S = 5$ min obtenida en la sección 3.2. De forma intuitiva, en cada instante es preciso resolver de forma iterativa el proceso de optimización expresado en la ecuación 3.13 de la siguiente manera:

- Se plantea una secuencia de valores de actuación Δu
- Mediante un estimador de estados se calculan los valores de salida \hat{y} para los valores de Δu planteados.
- Se calcula el valor de J .
- Se repite el proceso hasta que se obtiene la secuencia de valores de actuación Δu que minimiza J .
- Una vez resuelto el problema de optimización se aplica a la planta únicamente el primer valor de la secuencia de control.

El número de valores de salida futuros a calcular durante el proceso de optimización se denomina horizonte de predicción $n_y \cdot T_S = PH$. Por otro lado, los parámetros a ajustar en el controlador son dos, w_y y $w_{\Delta u}$. w_y penalizará el problema de optimización cuando la salida se aleje de la referencia r mientras que, $w_{\Delta u}$ penaliza el uso de valores elevados de la señal de actuación durante el control.

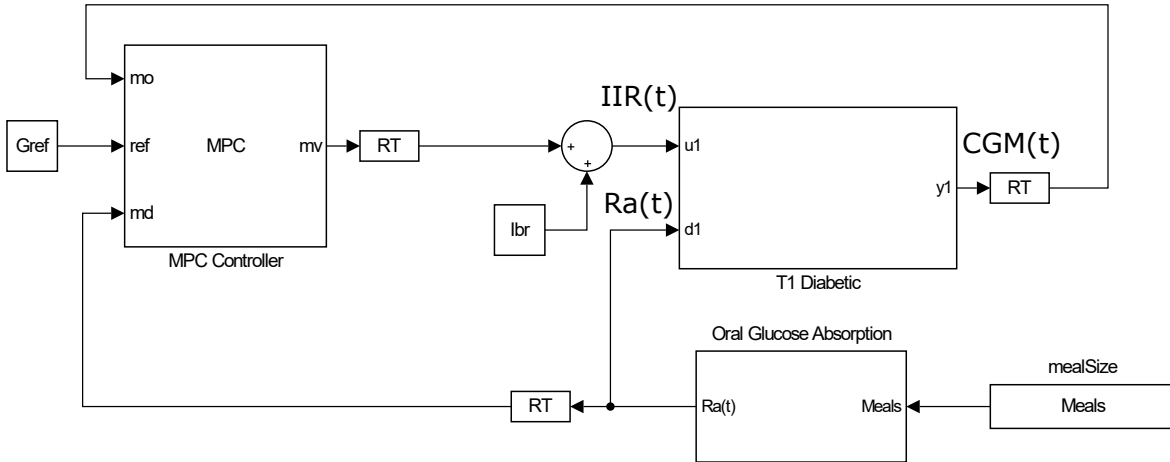


Figura 3.7: Diagrama del control MPC realizado en Simulink.

Explicado el funcionamiento del control predictivo, se puede deducir que se adapta a nuestro problema particular mucho mejor que el control clásico de tipo PID. Por un lado, tener en cuenta valores futuros de la salida en el cálculo de la ley de control, permite anticiparse a variaciones en la concentración de glucosa para, por ejemplo, justo tras la ingesta de glucosa.

Por otro lado, el ajuste de parámetros relacionados con los cambios en la actuación (en este caso la infusión de insulina) y con el margen de operación del controlador, es mucho más intuitivo que el ajuste de las constantes proporcional, integral y derivativa del PID.

La implementación del sistema de control se ha llevado a cabo en Simulink, siguiendo el esquema mostrado en la figura 3.7. El algoritmo de control MPC utilizado es el proporcionado por la *toolbox* de Simulink para control MPC [37]. Podemos ver que el esquema de control es similar al utilizado con el controlador PID, con la salvedad de que en este caso el controlador recibe información de la perturbación, puesto que esta se considera conocida.

Esto presenta una ventaja y una desventaja. Por un lado, aporta información extra para llevar a cabo el control. Por otro lado, el controlador debe ser suficientemente robusto como para mantener el rendimiento cuando la información de la perturbación no sea exacta. En una situación real, esta información procedería del usuario, que debería anunciar sus ingestas de glucosa al sistema.

Ajuste del controlador MPC

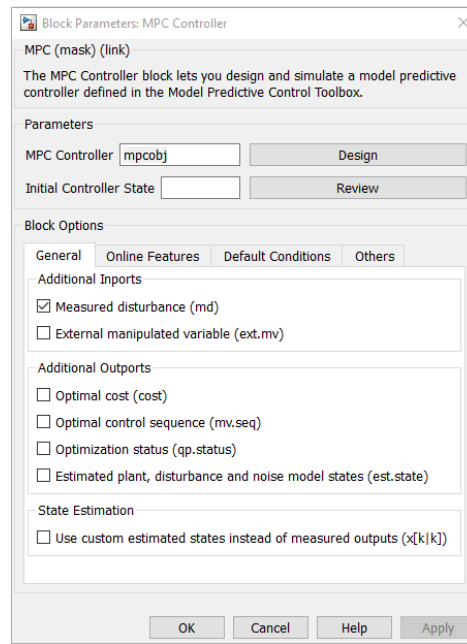


Figura 3.8: Configurador del bloque MPC de Simulink

El ajuste de los parámetros del controlador MPC se lleva a cabo en Matlab, configurando el bloque **MPC Controller**. Este proceso ha implementado mediante el script **AjusteMPC.m** que puede consultarse en el anexo A.1. En la figura 3.8 se muestra el diálogo de configuración del controlador MPC en Simulink. Los parámetros se trasladan a Simulink a través de un objeto `mpc`, denominado `mpcobj`, cuyas propiedades se ajustan en Matlab.

Si se atiende a la ecuación 3.13, se puede comprobar que si $w_{\Delta u}$ y w_y toman valores constantes para todas las muestras tomadas en consideración, esta se puede reformular como:

$$J = \sum_{j=1}^{n_y} \sum_{i=1}^p (r_j(k+i|k) - y_j(k+i|k))^2 + \frac{w_{\Delta u}}{w_y} \sum_{j=1}^{n_u} \sum_{i=1}^{p-1} (\Delta u(k+i))^2 \quad (3.16)$$

Dividiendo ambos términos por w_y . De esta manera, se puede ver que únicamente es necesario ajustar la relación $w_{\Delta u}/w_y$ para llevar a cabo el ajuste del controlador MPC. En la figura 3.9 se muestra una simulación paramétrica en la que se ha variado tanto el horizonte de predicción PH como el cociente $w_{\Delta u}/w_y$.

En la parte superior se puede ver el máximo valor alcanzado en la concentración de glucosa para cada caso y, en la parte inferior, el valor mínimo. Los cambios en el horizonte de predicción no varían

notablemente las parejas de valores máximo y mínimo de la concentración de glucosa, pero se ha encontrado que valores muy elevados o muy reducidos tienen efectos sobre la estabilidad en régimen permanente, luego se ha optado por tomar un horizonte de predicción de $PH = 150$ minutos.

Por otro lado, la relación $w_{\Delta u}/w_y$ que mejores resultados arroja es $w_{\Delta u}/w_y = 2,2$. Se puede comprobar que el controlador MPC, a diferencia del PID, tiene tendencia a producir episodios de hipoglucemia en lugar de hiperglucemia. Esto en general no es preocupante puesto que pueden ser corregidos fácilmente mediante ingesta de carbohidratos, mientras que los periodos de hiperglucemia tienen una solución más complicada puesto que implican que la actuación a llegado a su valor máximo.

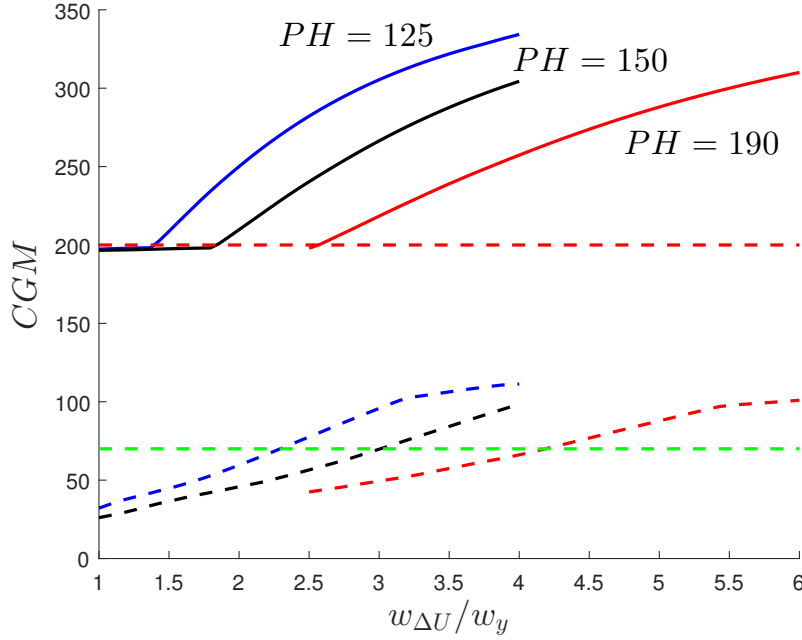


Figura 3.9: Proceso de ajuste del controlador MPC. Simulación paramétrica variando el cociente $w_{\Delta U}/w_y$ para diferentes horizontes de predicción PH . La línea sólida se corresponde con el máximo valor alcanzado y la línea discontinua con el mínimo valor alcanzado en la salida durante la simulación.

En la figura 3.10 se muestra la simulación del controlador MPC con los parámetros calculados. En régimen permanente el controlador es capaz de seguir la referencia de 130 mg/dL de glucosa con pequeñas oscilaciones.

Se puede observar como tras la segunda ingesta de glucosa se produce un periodo con un 10% de hiperglucemia de una duración de 100 minutos. Por otro lado, tras esta comida, debido a una sobreactuación del controlador, aparece un periodo de hipoglucemia leve. Cabe destacar que este efecto aparece puesto que el tiempo entre la segunda y la tercera comida es de 8 horas y el controlador no tiene la capacidad de corregir el efecto de la insulina.

Si se atiende por último a los niveles en la actuación $u(t)$, el controlador es capaz de actuar de forma suave filtrando el ruido del sensor, produciéndose una señal de actuación que se asemeja a la del ratio de aparición de glucosa.

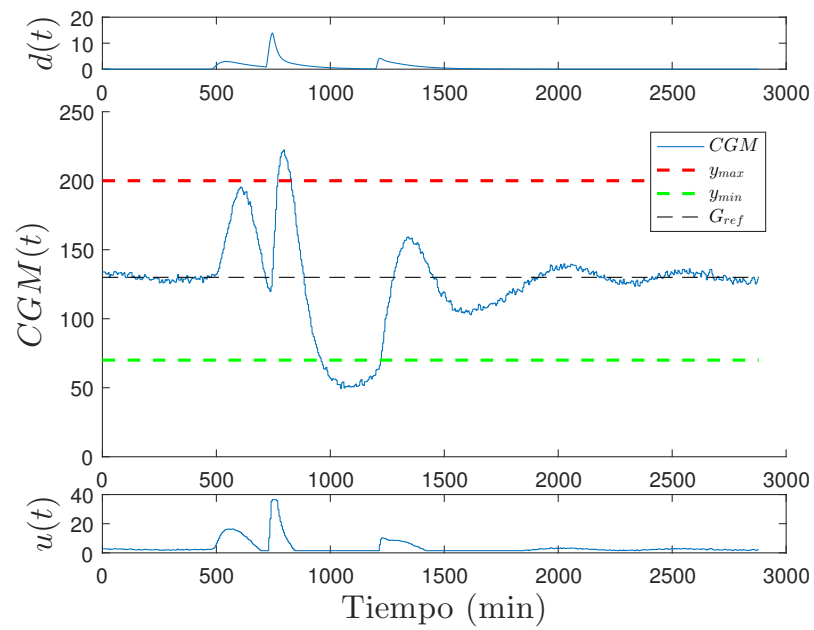


Figura 3.10: Simulación del controlador MPC ajustado para un día con tres comidas con $w_{\Delta U}/w_y = 2,2$ y un horizonte de predicción de $PH = 150$ minutos.

Capítulo 4

Implementación en Raspberry Pi

En este capítulo se hace una introducción a la plataforma embebida Raspberry Pi y su integración con la herramienta Matlab/Simulink. Por otro lado, se detalla la manera de implementar los algoritmos de control de glucosa en lazo cerrado en una Raspberry Pi Modelo B y el método para controlar la ejecución y monitorizar las variables.

4.1. Introducción

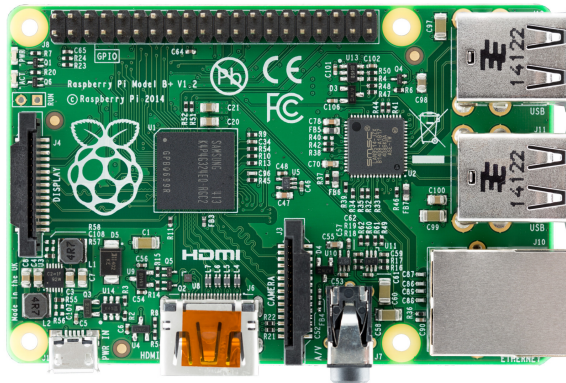


Figura 4.1: Plataforma de computación Raspberry Pi modelo 3.

Raspberry Pi (ver figura 4.1) es una plataforma de computación embebida diseñada por la fundación Raspberry Pi [38], que hace uso de SoC (system on chip) del fabricante *Broadcom*. Actualmente existen tres versiones de Raspberry Pi (1, 2 y 3), equipando la primera de un procesador con el juego de instrucciones ARMv6 y las dos últimas del juego de instrucciones ARMv7, lo que permite ejecutar sistemas operativos que puedan ser compilados bajo estos juego de instrucciones como Arch Linux, Debian o Windows 10 ARM.

Los SoC incorporados en Raspberry Pi permiten una capacidad computacional suficientemente elevada como para ejecutar entornos de escritorio sencillos, manejando periféricos de comunicaciones de diversa índole (USB, Ethernet, UART, SPI, I2C,...). Esto la hace indicada para aplicaciones de computación genérica e incluso para aplicaciones que requieran computación en tiempo real, puesto que se puede hacer uso de sistemas operativo basados en Linux.

En este trabajo se ha utilizado la *toolbox* de Matlab/Simulink para la integración con Raspberry Pi [39], que permite comunicarse con la plataforma haciendo uso de la red local mediante WiFi y ejecutar en la misma algoritmos diseñados en Simulink. El hardware utilizado para las pruebas es el siguiente:

- Raspberry Pi Modelo 1, Revisión B.
- WiFi USB TP-Link TL-WN821N
- Cable Micro-USB para alimentación.

En la figura 4.2 se muestra la plataforma experimental utilizada.



Figura 4.2: Plataforma experimental con Raspberry Pi Modelo 1 y WiFi USB.

4.2. Implementación

Para la implementación se parte de los modelos de Simulink diseñados en el capítulo 3. El primer paso consiste en la configuración de Raspberry Pi para su uso con Simulink. El proceso se detalla en la documentación de la *toolbox*¹. Junto con la *toolbox* de Simulink se proporciona una imagen del sistema operativo Raspbian para su uso en Raspberry Pi, que contiene las modificaciones necesarias para la comunicación con Matlab/Simulink.

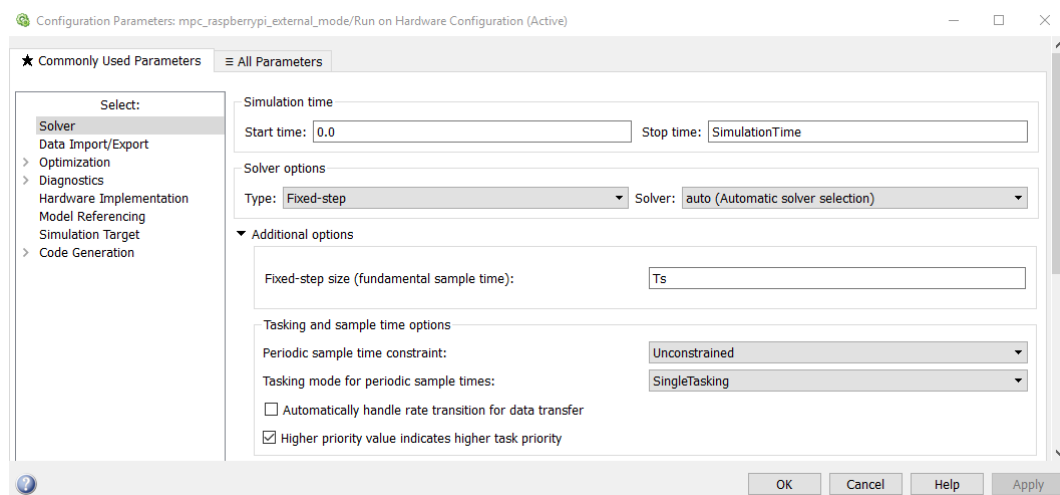
Para la ejecución de los modelos de Simulink sobre Raspberry Pi, es necesario configurar los apartados *Solver* y *Hardware Implementation* del diagrama de Simulink como se muestra en la figura C.1:

- El *solver* debe ser discreto. En este caso, se ha utilizado el tiempo de muestreo $T_S = 0,05$ segundos correspondiente al modelo.

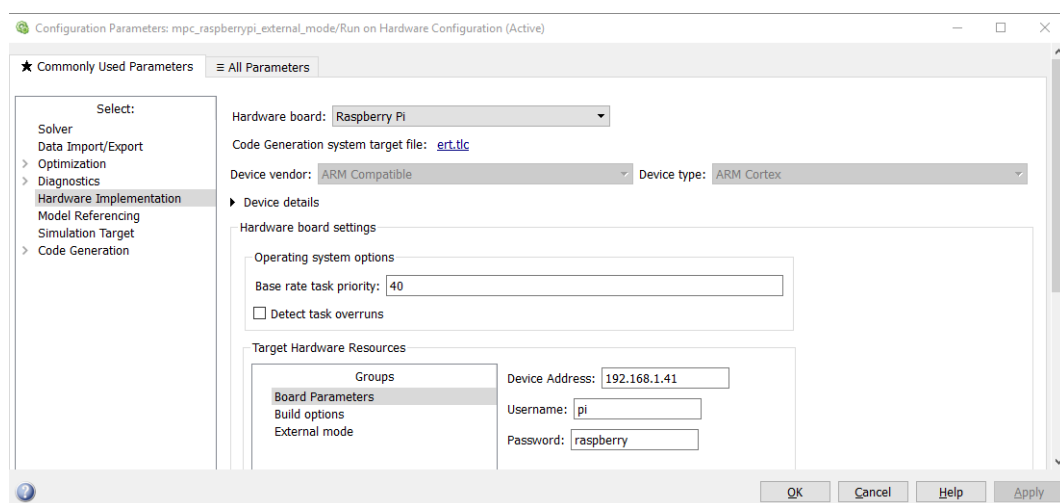
¹<http://es.mathworks.com/help/supportpkg/raspberrypi/examples/getting-started-with-raspberry-pi-hardware.html?prodcode=SL>

- En *Hardware Implementation* debe seleccionarse la plataforma a utilizar, en este caso *Raspberry Pi*, la dirección IP en la red local y el nombre de usuario y contraseña del sistema operativo raspbian. Estos últimos valores se han mantenido por defecto a `user: pi`, `password: raspberry`.

De forma adicional, como se muestra en el diagrama *Implementación en Raspberry Pi del control MPC*, es necesario seleccionar el tipo de simulación *external* en la barra de herramientas. Como paso adicional, se ha incluido un sistema de comunicación mediante UDP que envía los datos medidos por el sensor junto con la información temporal de la simulación para su visualización desde cualquier otro PC que se encuentre en la misma red local que Raspberry Pi.



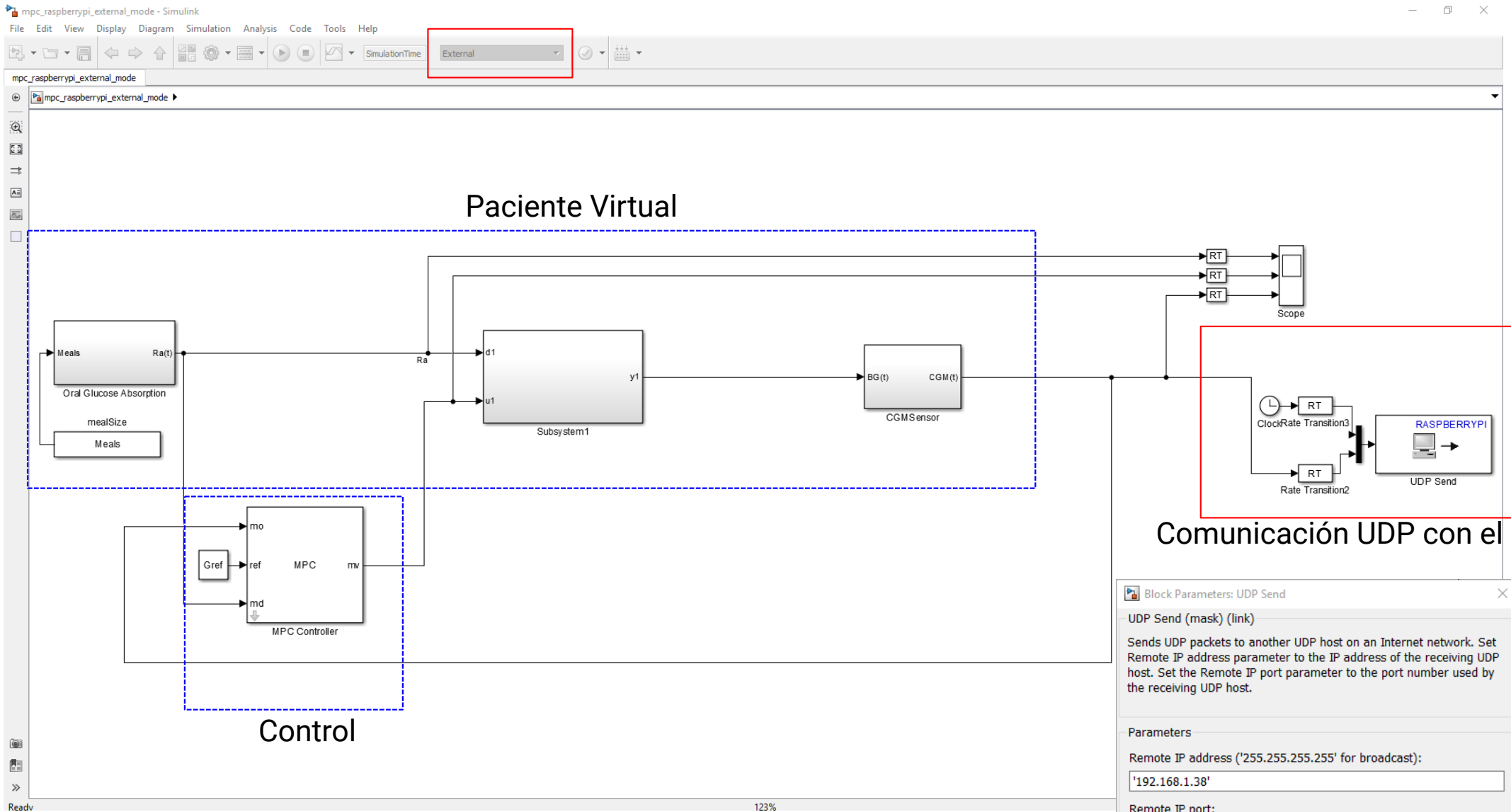
(a) Solver



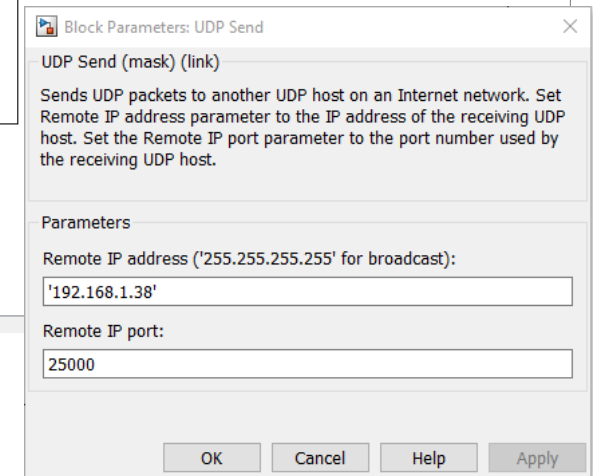
(b) Plataforma

Figura 4.3: Configuración de los modelos de Simulink para su ejecución en Raspberry Pi.

Modo de simulación: external



Comunicación UDP con el PC



Título: Implementación en Raspberry Pi del control MPC

Autor: César Vázquez

Versión: Matlab R2016.a

Una ventaja que presenta la ejecución de los algoritmos sobre Raspberry Pi en tiempo real, haciendo uso del modo *external* de Simulink, es la posibilidad de editar en tiempo real tanto las constantes del modelo como los parámetros del algoritmo de control, directamente desde el diagrama.

Resultados y conclusiones

En este capítulo se analizan los resultados obtenidos a lo largo del trabajo. Principalmente, se realiza una comparación entre las dos alternativas de control en lazo cerrado planteadas a nivel de robustez y de ajuste a las especificaciones.

De igual manera, se plantean las conclusiones a las que se ha llegado tras la realización del Trabajo Fin de Máster sobre los diferentes temas abordados y los resultados conseguidos. Junto a las conclusiones, se plantean posibles mejoras o ampliaciones al trabajo planteado y líneas de trabajo futuras que podrían continuarlo.

5.1. Resultados

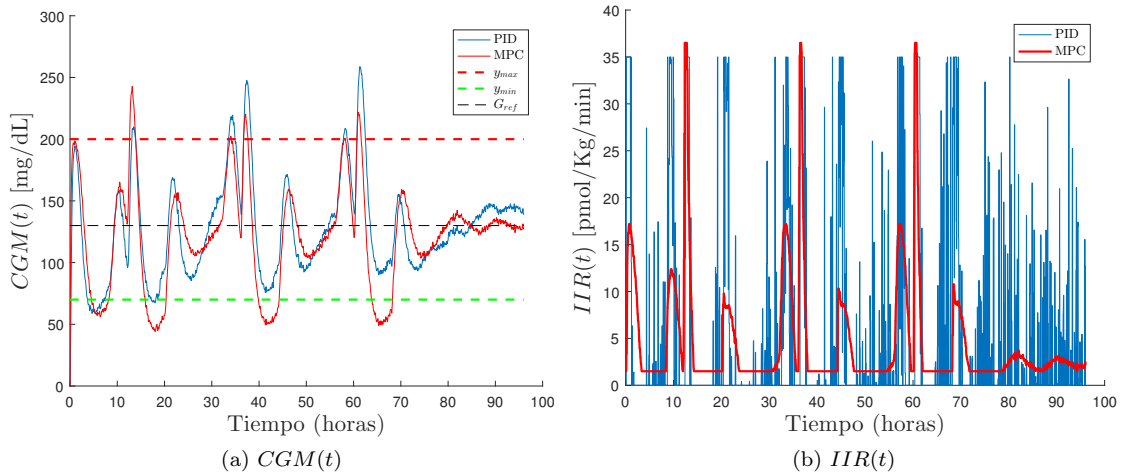


Figura 5.1: Concentración de glucosa e infusión de insulina para el PID y el MPC.

En la figura 5.1a se han representado los resultados obtenidos mediante ambos algoritmos de control en la simulación de tres días consecutivos con una ingesta de 45, 70 y 45 gramos de glucosa a las 8, 12 y 20 horas respectivamente.

En las 5 primeras horas se puede observar un proceso de estabilización del controlador en el que la concentración de glucosa cae. Esto es debido a que inicialmente el sistema arranca en el valor basal

de glucosa configurado para los diabéticos de tipo 1 a 180 mg/dL y debe ser llevado a la referencia de glucosa marcada al controlador $G_{ref} = 130$ mg/dL.

Durante las dos primeras comidas del primer día el comportamiento del PID es superior al del MPC, alcanzando este último un pico de glucosa un 25 % superior al límite establecido. Durante el resto de la simulación, el control PID tiende a generar episodios de hiperglucemia de alrededor del 25 % con una duración de aproximadamente 90 minutos. Por otro lado, el controlador MPC tiene tendencia a generar episodios de hipoglucemia que son menos significativos puesto que pueden ser fácilmente corregidos en una situación real.

Si se atiende ahora a la figura 5.1b, se puede ver la señal de actuación de ambos controladores para la misma situación de simulación. El PID genera una señal de actuación bastante caótica mientras que el controlador predictivo es capaz de filtrar el ruido causado por el sensor CGM y genera una señal de actuación que sigue de forma aproximada el ratio de aparición de glucosa. Si la señal de actuación generada por el controlador debiera aplicarse a una bomba de insulina, este último caso sería preferible puesto que generaría menos estrés al sistema.

Otro dato interesante a extraer de la señal de actuación, es la cantidad de insulina total administrada durante la simulación para mantener la glucosa dentro de los márgenes establecidos. Para calcular este dato basta con integrar el ratio de infusión de insulina $IIR(t)$ a lo largo del periodo de simulación:

$$\phi_{IIR} = \int_{t=0}^{t=ST} IIR(\tau) d\tau \quad (5.1)$$

Donde ST es el tiempo de simulación, en este caso de $ST = 60 \cdot 24 \cdot 4 = 5760$ minutos. Realizando el cálculo, se obtiene que $IIR(PID) = 6,5714 \cdot 10^5$ pmol/Kg y $IIR(MPC) = 5,3062 \cdot 10^5$ pmol/Kg, es decir, el controlador PID emplea un 23 % más de insulina que el controlador predictivo.

Otro aspecto a tener en cuenta es la robustez de los controladores. Para ello, se han simulado ambos controladores sin modificar sus parámetros para el caso de intolerantes a la glucosa y sensibles a la glucosa, como ya se planteó en la sección 2.2.8:

Intolerante a la glucosa: V_{mx} y k_{p3} ven reducido su valor a la mitad, lo que implica mayor consumo y menor producción de glucosa respectivamente.

Intolerante a la glucosa: V_{mx} y k_{p3} ven doblado su valor, lo que implica menor consumo y mayor producción de glucosa respectivamente.

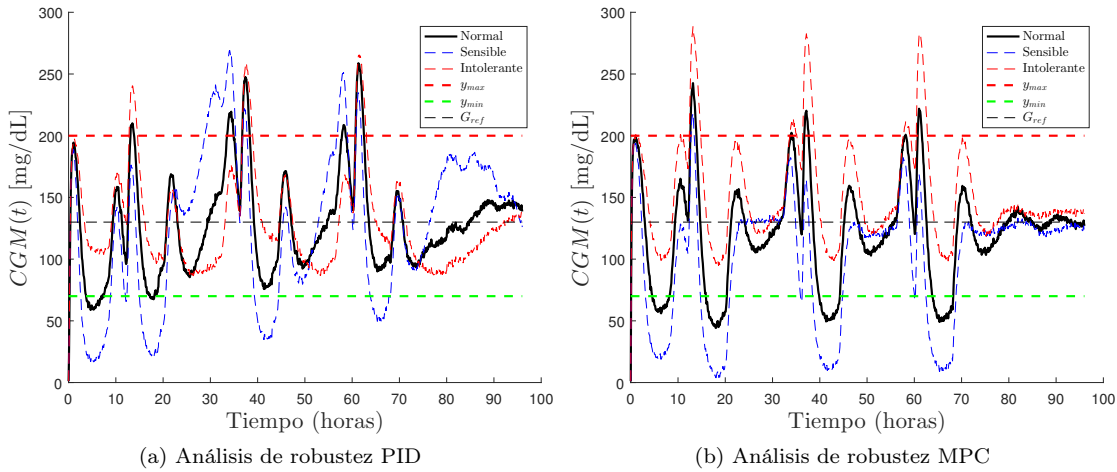


Figura 5.2: Variación en el control para el PID y el MPC en pacientes con intolerancia y sensibilidad a la glucosa.

En la figura 5.2a se muestra la simulación del controlador PID para el caso normal (línea sólida) junto con las simulaciones para el caso de sensibilidad e intolerancia a la glucosa. En el caso de la intolerancia a la glucosa el controlador responde correctamente, no produciéndose pérdidas de rendimiento. En cambio, en el caso de sensibilidad a la glucosa, se producen grandes oscilaciones entre periodos de hipoglucemia e hiperglucemia.

En cuanto al controlador MPC, en la figura 5.2b se muestran los resultados del análisis de robustez. En este caso se puede observar como las señales correspondientes a los casos de sensibilidad e intolerancia a la glucosa hacen una envolvente en torno a la simulación del caso normal. Esto nos indica que el efecto producido sobre el controlador cuando se varían los parámetros V_{mx} y k_{p3} es un error de offset durante los periodos tras la ingesta de glucosa. Por otro lado, la referencia se sigue adecuadamente en todos los casos. En la tabla 5.1 se resumen los resultados.

		PID mg/dL	MPC mg/dL
Normal	max	260	240
	min	60	50
	eventos	7	7
Sensible	max	255	220
	min	25	10
	eventos	7	4
Intolerante	max	265	290
	min	120	100
	eventos	3	3

Tabla 5.1: Comparativa entre el control PID y el control MPC

5.2. Conclusiones y trabajos futuros

En el capítulo 2 se desarrolló un modelo matemático de la dinámica glucosa-insulina en el organismo de personas con diabetes de tipo 1 y tipo 2 y sin diabetes. Los resultados obtenidos en la simulación del modelo mostraron que, a grandes rasgos, su comportamiento es el que cabría esperar para cada caso.

De igual manera, en este capítulo se desarrolló un modelo de sensor CGM cuyos parámetros se corresponden con los de un sensor CGM comercial. Simulando conjuntamente el modelo dinámico glucosa-insulina con el sensor, se obtuvo un generador de perfiles CGM que cumple con los objetivos planteados para el trabajo.

Tanto el modelo matemático de la fisiología de personas diabéticos como el modelo de sensor presentan algunas limitaciones en las que se podría trabajar. El modelo del sistema glucosa-insulina solo tiene en cuenta variaciones en la glucosa debidas a la ingesta de carbohidratos o la infusión externa de insulina. Una forma de mejorar el modelo pasaría por añadir otros efectos como los debidos a: actividad física, temperatura corporal, estrés, enfermedades,...

En el capítulo 3 se partió del trabajo de modelado realizado, para diseñar dos lazos de control en lazo cerrado, haciendo uso de un controlador PID clásico y un controlador predictivo. Para el diseño de los controladores se tomó el modelo matemático planteado en el capítulo 2, linealizándolo en torno al punto de operación del modelo en régimen permanente.

Si bien los resultados obtenidos no son malos dadas las limitaciones del modelo planteado, se podrían mejorar haciendo algunas modificaciones:

- Utilizando un modelo más completo.

- Utilizando algún tipo de control adaptativo, que varíe el controlador en función de la situación (ingesta de glucosa/régimen permanente).

Finalmente, se realizó una implementación de los algoritmos de control en la plataforma de control Raspberry Pi, demostrando que se puede llevar a cabo la computación en tiempo real de los valores de insulina a administrar. El paso siguiente sería realizar la integración con Raspberry Pi tanto de un sensor comercial como de una bomba de insulina.

Como conclusión final, en este trabajo se ha demostrado que es posible realizar aportaciones al tratamiento de la diabetes utilizando técnicas propias de la ingeniería como el modelado de sistemas físicos o el control en lazo cerrado de sistemas dinámicos. Esto implica que en los años venideros junto con el desarrollo de los dispositivos comerciales para la medida de concentración de glucosa e infusión de insulina, se puede avanzar para llegar a conseguir la implementación de un sistema que pueda considerarse un páncreas artificial, que supla las funciones que el organismo pierde debido a la diabetes.

Parte III

Anexos

Planos y diagramas

En este apéndice se incluyen los diagramas de Simulink y scripts de Matlab utilizados para la simulación e implementación de los modelos.

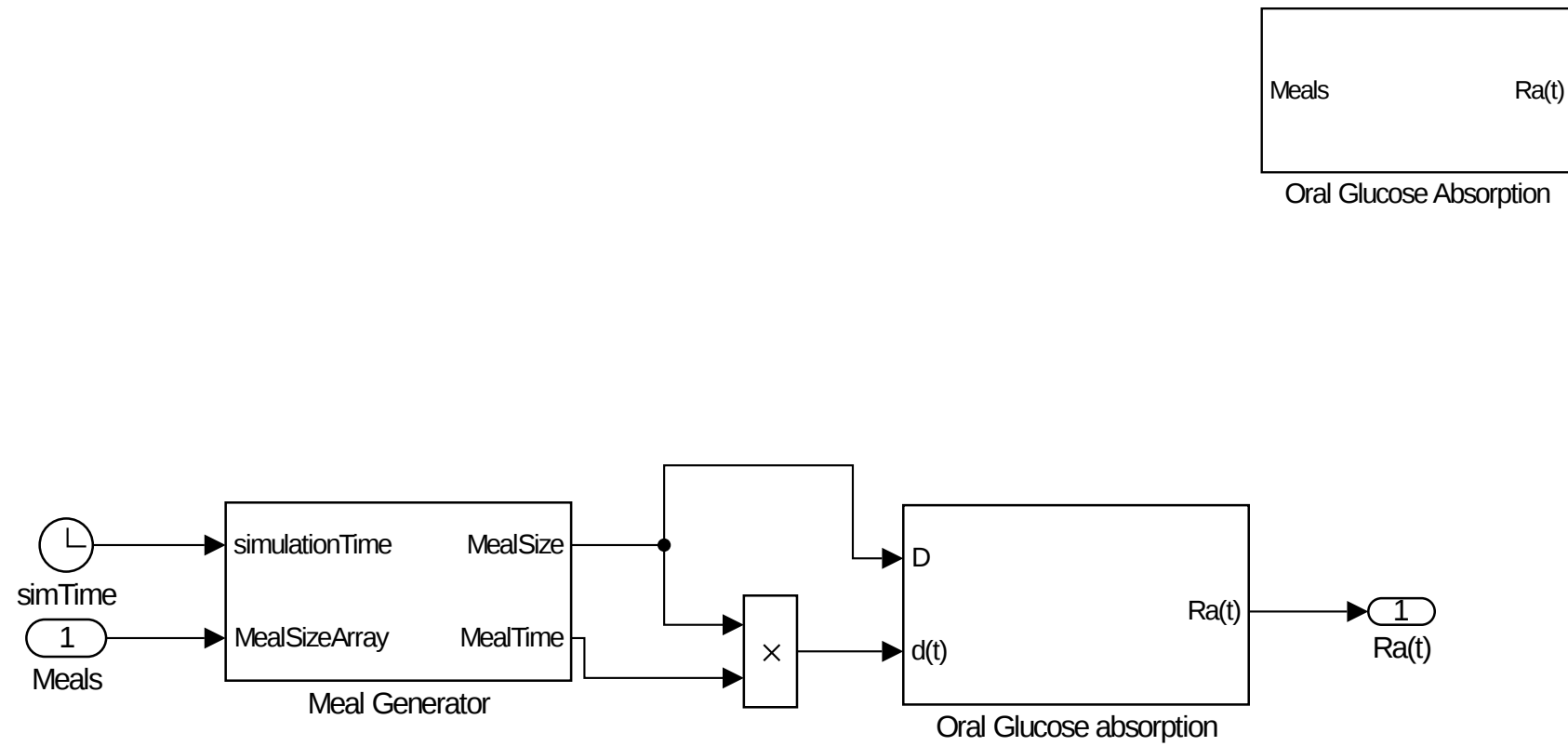
Modelos de Simulink incluidos con el trabajo:

- `ModeloN2Sensor.slx`: Diagrama para simular el modelo glucosa-insulina para diabéticos de tipo 2 y normales, se configura mediante `Parameters.m`.
- `Type1WSensor.slx`: Modelo de planta para simular diabéticos de tipo 1.
- `Type1WSensorPID.slx`: Diagrama que implementa el control PID para su simulación. Se configura mediante `AjusteMPC.m`.
- `Type1WSensorSimulation.slx`: Diagrama que implementa el control MPC para su simulación. Se configura mediante `AjusteMPC.m`.
- `mpc_raspberrypi_external_mode.slx`: Diagrama configurado para la implementación del control MPC en Raspberry Pi.
- `pid_raspberrypi_external_mode.slx`: Diagrama configurado para la implementación del control MPC en Raspberry Pi.

Scripts de Matlab incluidos:

- `Parameters.m`: Script para configurar el modelo glucosa-insulina.
- `ParametersNormal.m`: Script para cargar los parámetros del modelo glucosa-insulina normal.
- `ParameterType2.m`: Script para cargar los parámetros del modelo glucosa-insulina tipo 2.
- `ParametersType1.m`: Script para cargar los parámetros del modelo glucosa-insulina tipo 1.
- `AjusteMPC.m`: Script para configurar los controladores.

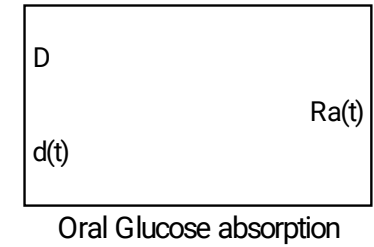
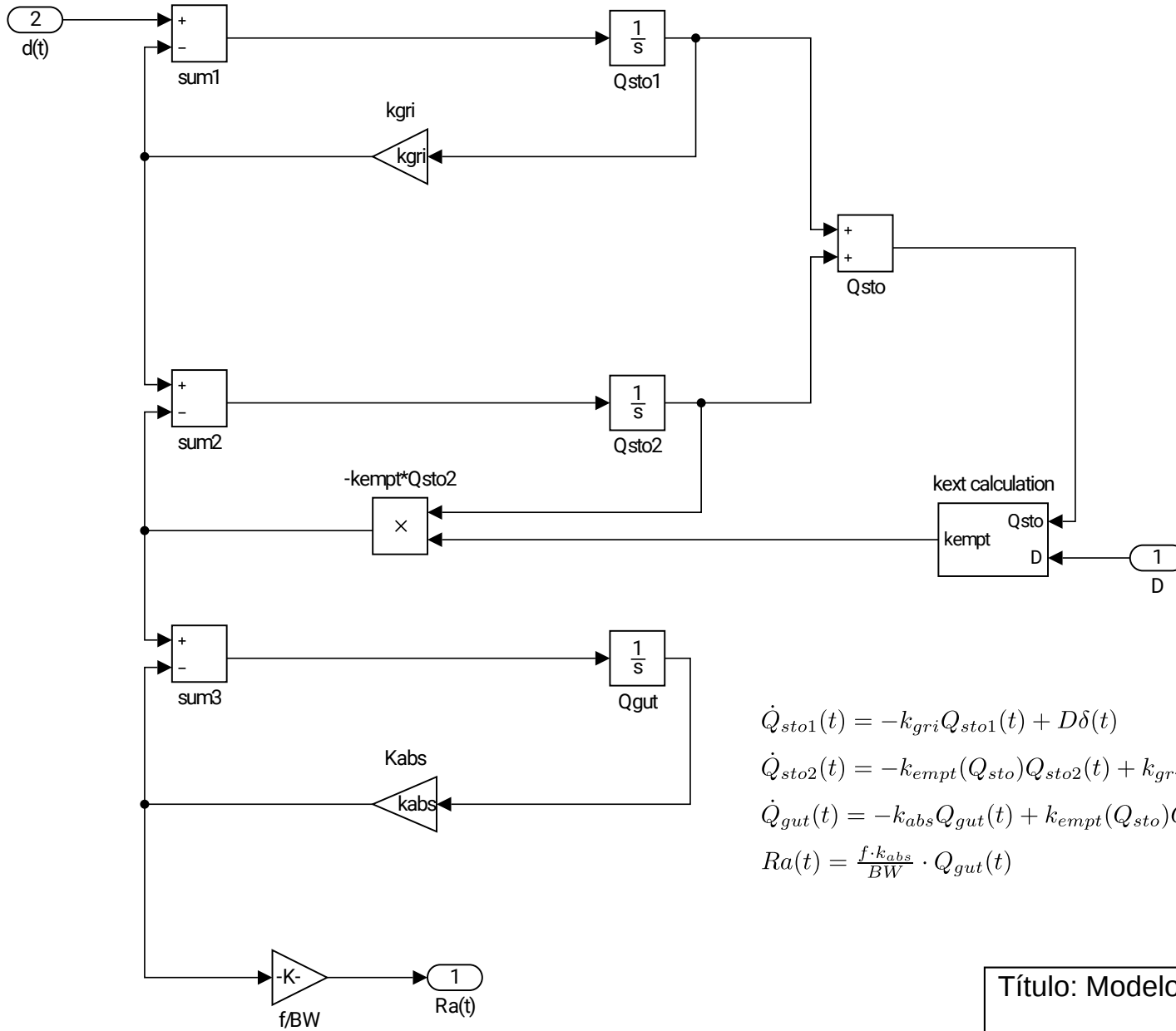
A.1. Implementación en Matlab/Simulink de los sistemas propuestos



Título: Generador de eventos de ingesta de carbohidratos.

Autor: César Vázquez

Versión: Matlab R2016a



Parámetro	Normal	Tipo 2	Unidades
k_{gri}	0.0558	0.0465	min^{-1}
k_{abs}	0.057	0.023	min^{-1}
k_{max}	0.0558	0.0465	min^{-1}
k_{min}	0.0080	0.0076	min^{-1}
f	0.9	0.9	-
b	0.82	0.68	-
c	0.00236	0.00023	mg^{-1}
a	0.00031	0.00017	mg^{-1}
β	0.0235	0.2415	mg^{-2}

$$\dot{Q}_{sto1}(t) = -k_{gri}Q_{sto1}(t) + D\delta(t)$$

$$\dot{Q}_{sto2}(t) = -k_{empt}(Q_{sto})Q_{sto2}(t) + k_{gri}Q_{sto1}$$

$$\dot{Q}_{gut}(t) = -k_{abs}Q_{gut}(t) + k_{empt}(Q_{sto})Q_{sto2}$$

$$Ra(t) = \frac{f \cdot k_{abs}}{BW} \cdot Q_{gut}(t)$$

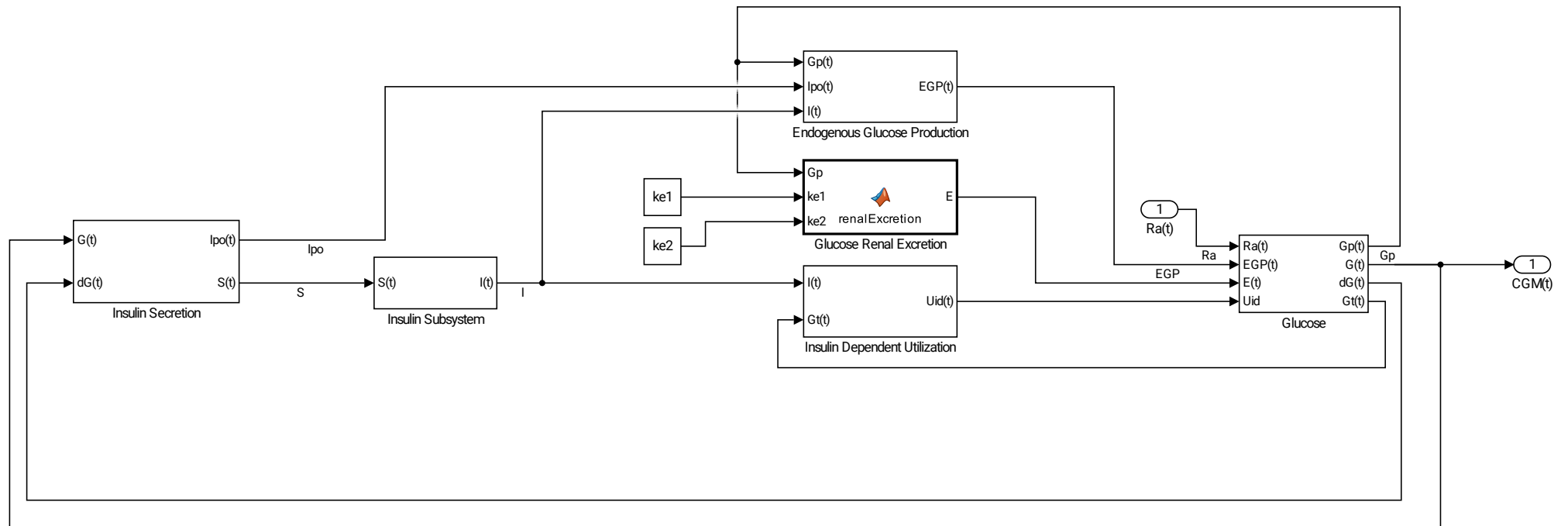
Título: Modelo de absorción oral de glucosa

Autor: César Vázquez

Versión: Matlab R2016.a



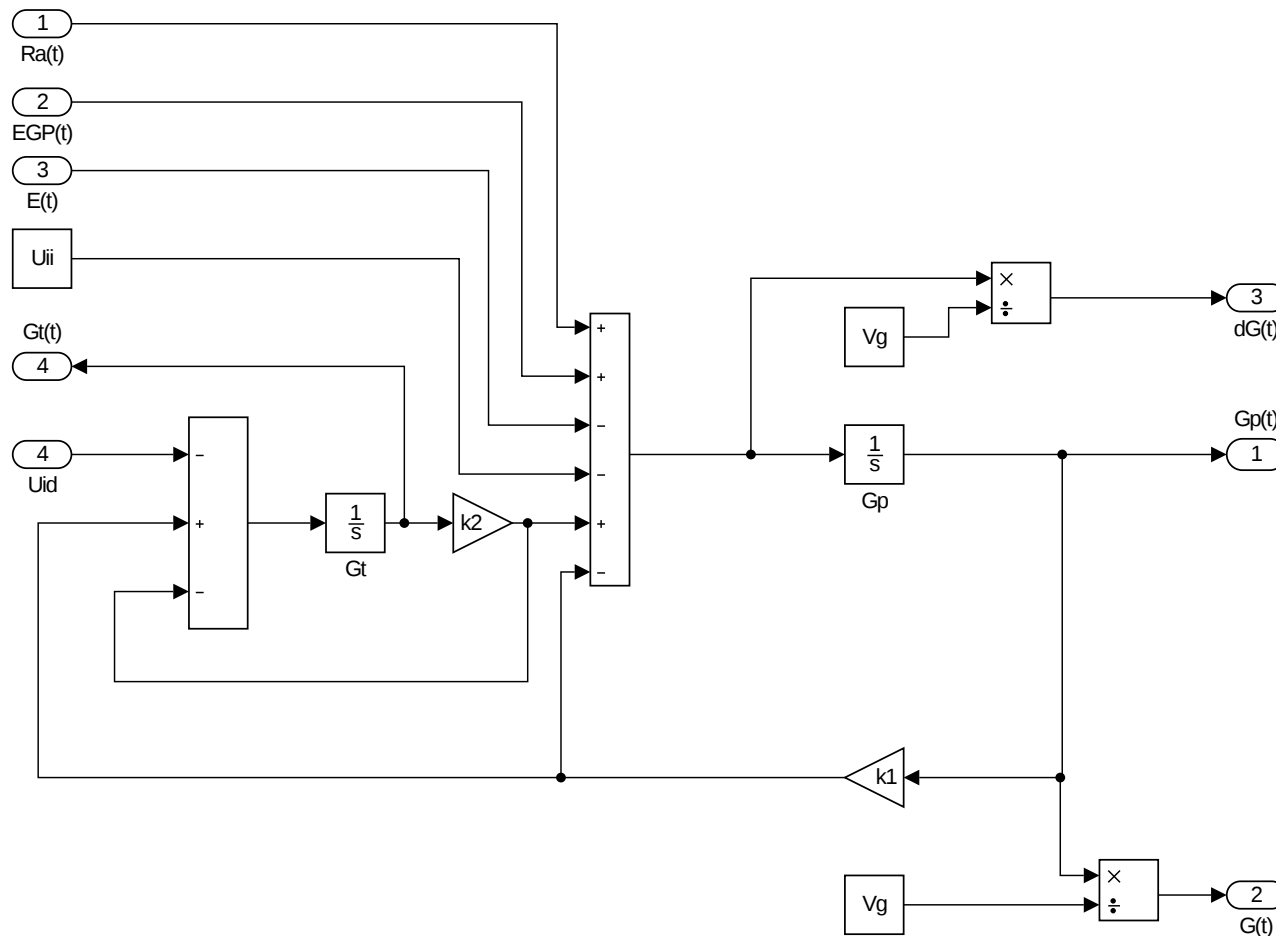
Type 2 Diabetic



Título: Modelo de diabético tipo 2 completo.

Autor: César Vázquez

Versión: Matlab R2016a



Ra(t)	Gp(t)
EGP(t)	G(t)
E(t)	dG(t)
Uid	Gt(t)
Glucose	

Parámetro	Normal	Tipo 2	Unidades
k_1	0.065	0.042	min^{-1}
k_2	0.079	0.071	min^{-1}
V_G	1.88	1.49	dL/kg
G_b	91.76	91.76	mg/dL

$$\dot{G}_t(t) = -U_{id}(t) + k_1 G_p(t) - k_2 G_t(t)$$

$$\dot{G}_p(t) = EGP(t) + Ra(t) - U_{ii} - E(t) - k_1 G_p(t) + k_2 G(t)$$

$$G(t) = \frac{G_p}{V_G}$$

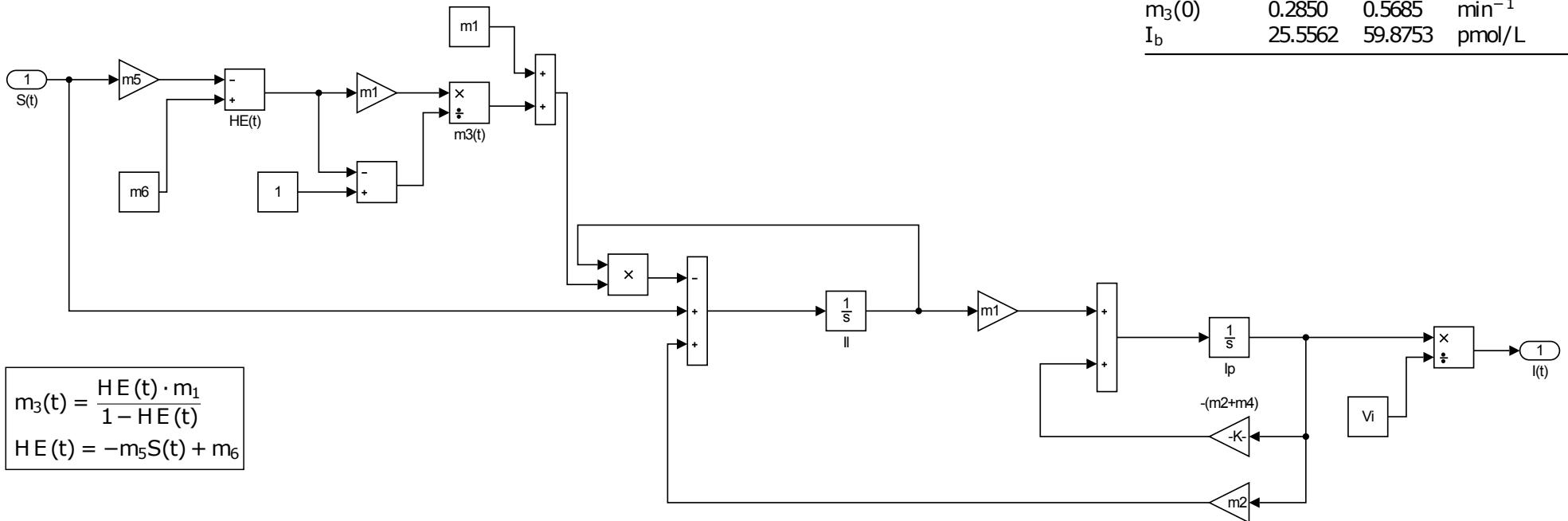
Título: Subsistema de distribución de glucosa.

Autor: César Vázquez

Versión: Matlab R2016a



Insulin Subsystem



$$m_3(t) = \frac{H E(t) \cdot m_1}{1 - H E(t)}$$

$$H E(t) = -m_5 S(t) + m_6$$

$$\dot{I}_I(t) = -(m_1 + m_3(t))I_I(t) + m_2 I_p(t) + S(t)$$

$$\dot{I}_p(t) = -(m_2 + m_4)I_p(t) + m_1 I_I$$

$$I(t) = \frac{I_p(t)}{V_I}$$

Parámetro	Normal	Tipo 2	Unidades
m_1	0.190	0.379	min^{-1}
m_2	0.484	0.673	min^{-1}
m_4	0.194	0.269	min^{-1}
m_5	0.0304	0.0526	kg min/ pmol
m_6	0.647	0.812	-
V_I	0.05	0.04	dL/ kg
S_b	1.5493	4.0266	pmol kg/ min
$H E_b$	0.6	0.6	-
$m_3(0)$	0.2850	0.5685	min^{-1}
I_b	25.5562	59.8753	pmol/ L

Título: Subsistema de distribución de insulina.

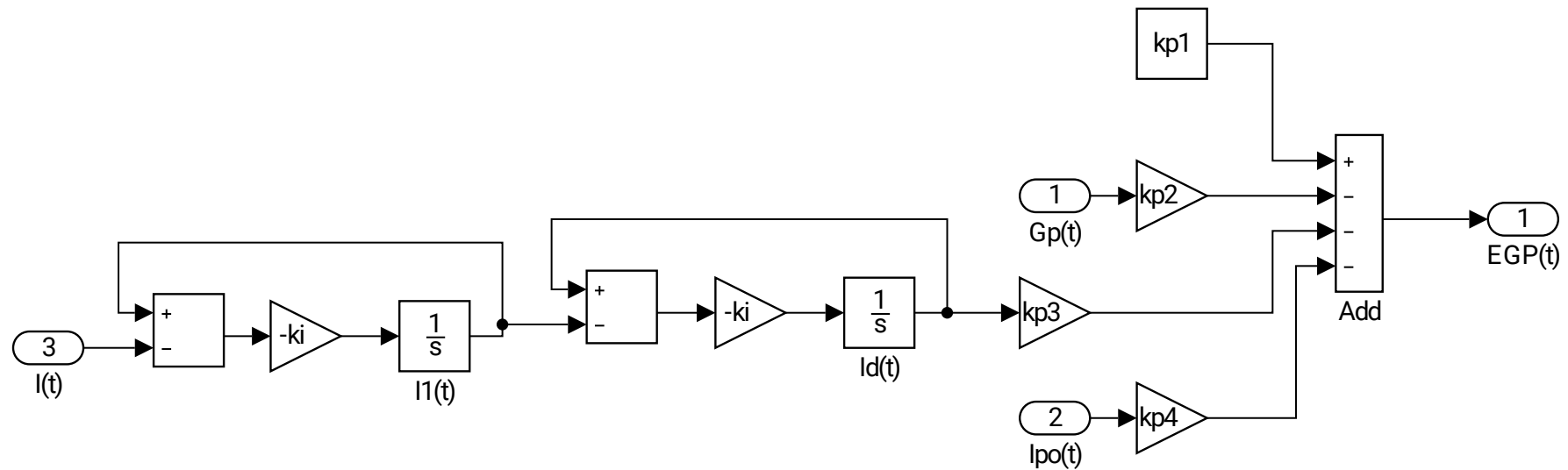
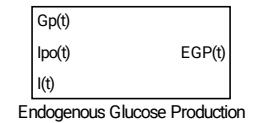
Autor: César Vázquez

Versión: Matlab R2016a

$$\dot{G}_p(t) = EGP(t) + Ra(t) - U_{ii} - E(t) - k_1 G_p(t) + k_2 G(t)$$

$$\dot{I}_d(t) = -k_i(I_d(t) - I_1(t))$$

$$\dot{I}_1 = -k_i(I_1(t) - I(t))$$

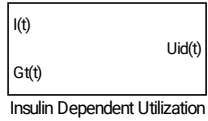


Parámetro	Normal	Tipo 2	Unidades
k_{p1}	2.7	3.09	mg/(kg min)
k_{p2}	0.0021	0.0007	min^{-1}
k_{p3}	0.009	0.005	mg/(kg min) por pmol/L
k_{p4}	0.0618	0.0786	mg/(kg min) por pmol/L
k_i	0.0079	0.0066	min^{-1}
E_{GP_b}	1	1	mg/(kg min)

Título: Producción endógena de glucosa

Autor: César Vázquez

Versión: Matlab R2016a

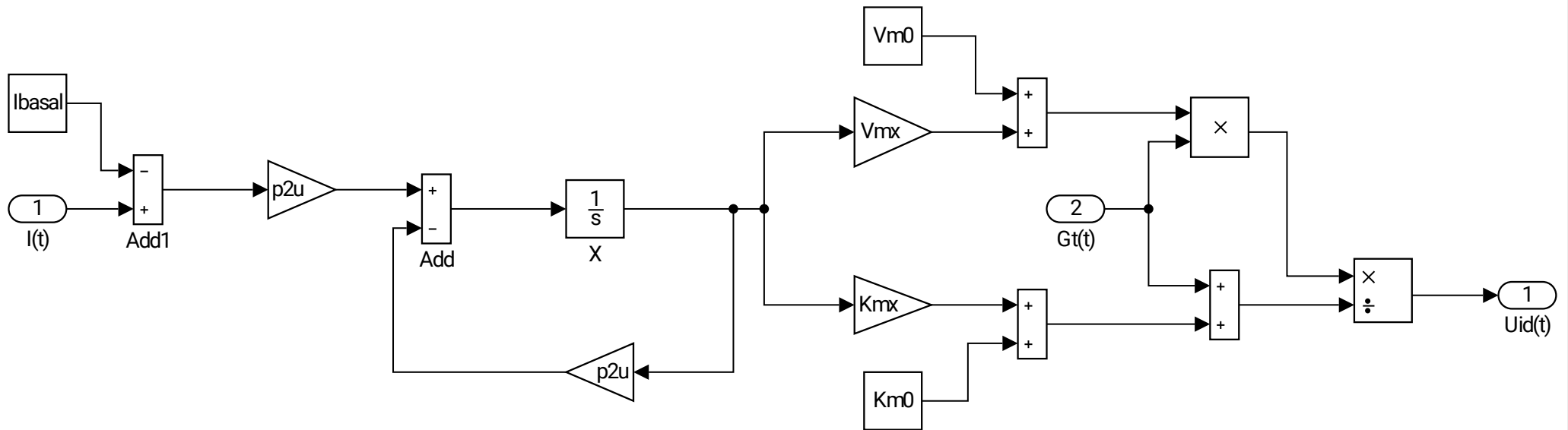


$$\dot{X}(t) = -p_{2U}X(t) + p_{2U}(I(t) - I_b)$$

$$V_m(X(t)) = V_{m0} + V_{mx}X(t)$$

$$K_m(X(t)) = K_{m0} + K_{mx}X(t)$$

$$U_{id} = \frac{V_m(X(t)) \cdot G_t(t)}{K_m(X(t)) + G_t(t)}$$



Parámetro	Normal	Tipo 2	Unidades
V_{m0}	2.5	4.65	mg/(kg min)
V_{mx}	0.047	0.034	mg/(kg min) por mol/L
K_{m0}	225.59	466.21	mg/kg
K_{mx}	0	0	-
p_{2U}	0.0331	0.0840	min^{-1}

Título: Utilización de glucosa dependiente de la insulina

Autor: César Vázquez

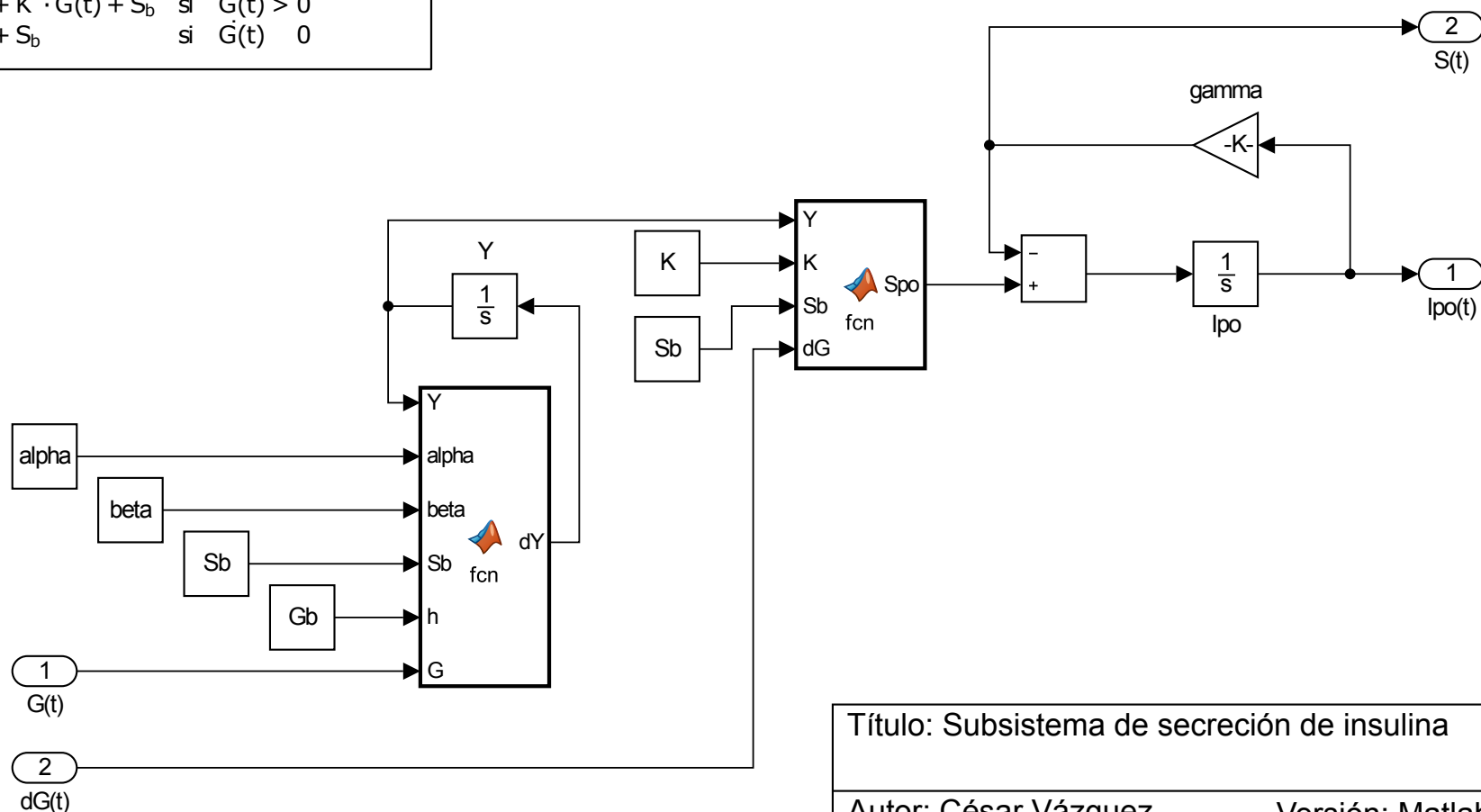
Versión: Matlab R2016a

G(t)	Ipo(t)
dG(t)	S(t)

Insulin Secretion

Parámetro	Normal	Tipo 2	Unidades
α	0.05	0.99	min^{-1}
β	0.11	0.013	pmol/kg por mg/dL
γ	0.5	0.5	min^{-1}
K	2.30	0	-
S_b	1.5493	4.0266	$\text{pmol}/(\text{kg min})$
$h = G_b$	91.76	91.76	mg/dL

$$\begin{aligned} \dot{I}_{po}(t) &= -\gamma I_{po}(t) + S_{po}(t) \\ \dot{Y}(t) &= \begin{cases} -\alpha(Y(t) - \beta(G(t) - h)) & \text{si } \beta(G(t) - h) \geq S_b \\ -\alpha(Y(t) + S_b) & \text{si } \beta(G(t) - h) < S_b \end{cases} \\ S_{po}(t) &= \begin{cases} Y(t) + K \cdot \dot{G}(t) + S_b & \text{si } \dot{G}(t) > 0 \\ Y(t) + S_b & \text{si } \dot{G}(t) \leq 0 \end{cases} \end{aligned}$$



Título: Subsistema de secreción de insulina

Autor: César Vázquez

Versión: Matlab R2016.a

Código de los bloques para el cálculo de la producción y secreción de insulina

[illegible]

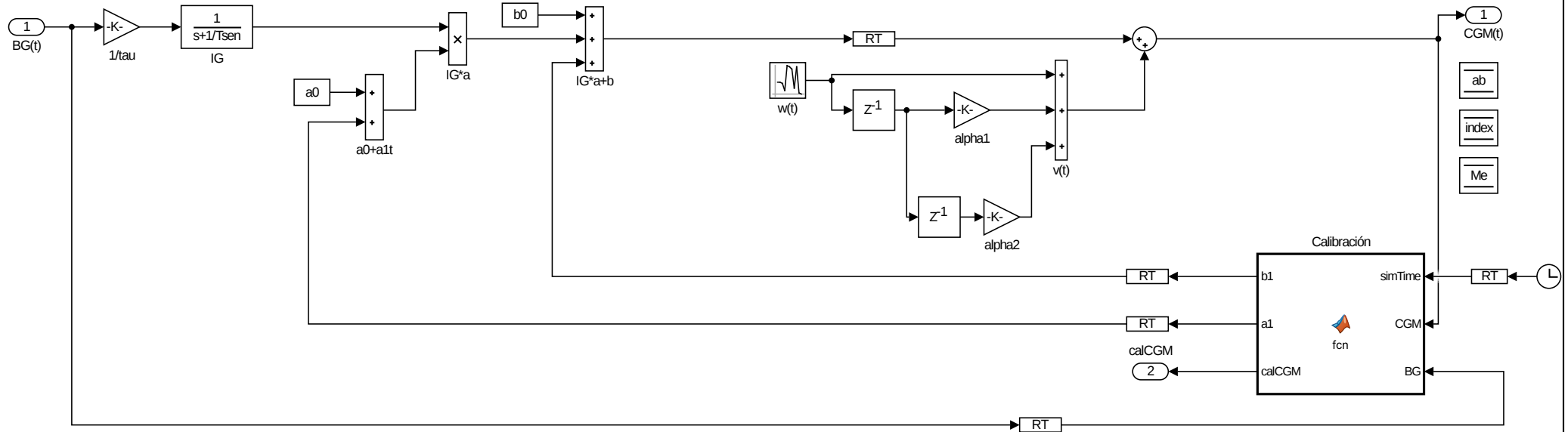
$$IG(t) = -\frac{1}{\tau}IG(t) + \frac{1}{\tau}BG(t)$$

$$IG_S(t) = a_i(t)IG(t) + b_i(t)$$

$$v(t) = \alpha_1 v[t-1] + \alpha_2 v[t-2] + w(t)$$

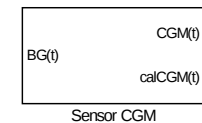
$$b(t) = b_0 + b_1 t$$

$$a(t) = a_0 + a_1 t$$



Parámetro	Etap	Valor	Unidades
τ	BG-IG	10	min
a_0	Calibración	1.1	min^{-1}
a_1		0.0002	-
b_0		$-14,8 \cdot 10^{-3}$	mg/dL
b_1		0.04	mg/dL/min
α_1	Ruido	1.013	-
α_2		0.2135	-
σ_w^2		11.3	mg^2/dL^2

$$CGM'(t) = BG_1 + \frac{BG_1 - BG_2}{CGM_1 - CGM_2}(CGM(t) - CGM_1)$$



Título: Modelo del sensor CGM y sistema de calibración.

Autor: César Vázquez

Versión: Matlab R2016a

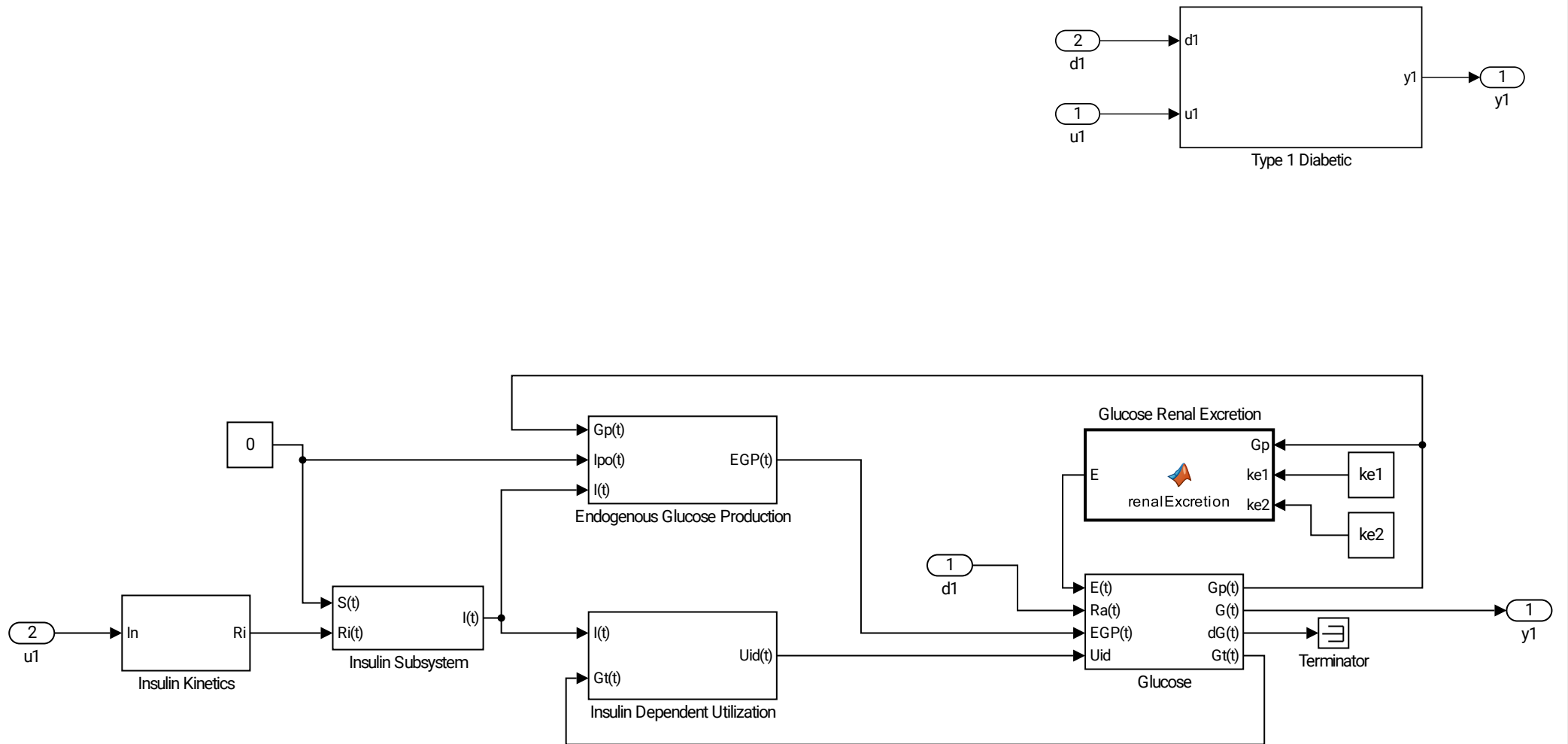
Código de correspondiente al bloque de calibracion del sensor

```

function [b1, a1, calCGM] = fcn(simTime, CGM, BG)
2 % Calibracion de las medidas obtenidas mediante el modelo de sensor CGM.
%Codigo correspondiente al bloque de Simulink calibracion
4 % calTime: Instantes en los que se producen las calibraciones, pueden realizarse en
% cualquier momento y se soporta la realizacion de un numero arbitrario de
6 % calibraciones siempre que se respeten las dos calibraciones iniciales.
calTime = [2 4 7.5 11 19 24 24+7 24+11 24+19 24+24 48+7 48+11 48+19 48+24 72+8 72+24]*
8 % Variables globales para dotar de memoria al bloque.
global index; % Indice para ejecutar las calibraciones en orden.
10 global Me; % Vector de cuatro elementos, [BG1 CGM1 BG2 CGM2]
global ab; % Error de calibracion que varia con el tiempo [a1*t b1*t]
12 R1 = Me(1);
R2 = Me(2);
14 S1 = Me(3);
S2 = Me(4);
16 if (simTime == calTime(index))
    if index == 1 % Calibracion inicial.
18         Me(1) = BG;
        Me(3) = CGM;
20    elseif index == 2
        Me(2) = BG;
22        Me(4) = CGM;
% El valor de a1*t y b1*t se actualiza tras cada calibracion segun
24 % el modelo de Faccchinetti[1].
        ab(1) = 0.0012*(simTime/60);
26        ab(2) = 0.7*(simTime/60);
    else
28        Me(1) = Me(2);
        Me(3) = Me(4);
30        Me(2) = BG;
        Me(4) = CGM;
32        ab(1) = 0.0012*(simTime/60);
        ab(2) = 0.7*(simTime/60);
34    end
    index = index+1;
36    disp(index)
end
38 % Calibracion mediante el metodo de los dos puntos.
if index >= 2
40    calCGM = R1 + ((R2-R1)/(S2-S1))*(CGM-S1);
    a1 = ab(1);
42    b1 = ab(2);
    % Si no se ha producido la primera calibracion se hace un bypass a la medida.
44 else
    calCGM = CGM;
46 a1 = 0;
    b1 = 0;
48 end

50 % [1] A. Facchinetti, S. Del Favero, G. Sparacino, J. Castle, W. Ward, and C. Cobelli,
% ''Modeling the glucose sensor error,'' Biomedical Engineering, IEEE Transactions on,
52 % vol. 61, March 2014.

```



Título: Modelo de diabético tipo 1 planta.

Autor: César Vázquez

Versión: Matlab R2016a

Parámetros del modelo para sujetos normales (ParametersNormal.m)

```

1  %

3  ra_singlemeal = 'NormalSingleMeal_Ra';
   signal_singlemeal = 'NormalSingleMeal_Signal';
5  sensor_singlemeal = 'NormalSingleMeal_Sensor';

7  % Oral glucose absorption
   % Rate of Appearance
9  kmax = 0.0558; % min-1
   kmin = 0.0080; % min-1
11 kabs = 0.057; % min-1
   kgri = 0.0558; % min-1
13 f = 0.90;
   BW = 70;
15 a = 0.00013; %mg-1
   b = 0.82; % Dimensionless.
17 c = 0.00236; %mg-1
   d = 0.010; % Dimensionless
19
   % Calculated parameters
21 a1 = 5 / (2*D_carbs(1)*(1-b));
   b1 = 5/ (2*D_carbs(1)*c);
23

25 % Utilization
   Fcns = 1; %mg/Kg/min
27 Vm0 = 2.5; %mg/Kg/min
   Vmx = 0.047; %mg/Kg/min per pmol/l
29 Km0 = 225.59; %mg/Kg
   Kmx = 0;
31 p2u = 0.0331; %min-1

33 % Endogenous Production
   kp1 = 2.7; %mg/Kg/min
35 kp2 = 0.0021; %min-1
   kp3 = 0.009; %mg/Kg/min per pmol/l
37 kp4 = 0.0618; %mg/Kg/min per pmol/Kg
   ki = 0.0079; %min-1
39

   % Secretion
41 K = 2.30; % pmol/Kg per mg/dl
   alpha = 0.05; %min-1
43 beta = 0.11; % pmol/Kg per mg/dl
   gamma = 0.5; %min-1
45

   % Renal Excretion
47 ke1 = 0.0005; %min-1
   ke2 = 339; %mg/Kg
49

   % Glucose Kinetics
51 Vg = 1.88; %dl/kg
   k1 = 0.065; %min-1

```

```

53 k2 = 0.079; %min-1
    % Initial conditions
55 EGPb = 1;
    Uii = Fcns;
57 Gb = 91.76; %mg/dl
    Gpb = Gb*Vg; %mg/Kg
59 Gtb = (Uii - EGPb + k1*Gpb)/k2;

61 % Insulin Kinetics
    Vi = 0.05; %l/Kg
63 m1 = 0.190; %min-1
    m2 = 0.484; %min-1
65 m4 = 0.194; %min-1
    m5 = 0.0304; %minKg/pmol
67 m6 = 0.6471; %dimensionless
    HEb = 0.6; %dimensionless
69 % Initial conditions
    m3_0 = HEb*m1/(1-HEb); %min-1
71 Sb = (m6 - HEb) / m5; %pmol/min/Kg
    Ipb = (2/5)*Sb*(1-HEb)/m4; %pmol/Kg
73 Ilb = (Sb - m4*Ipb)/m3_0; %pmol/Kg
    Ibasal = Ipb/Vi; %pmol/l
75
    Isc1ss = 0;
77 Isc2ss = 0;

```

Parámetros del modelo para diabéticos tipo 1 (ParametersType1.m)

```

1 % ParametersType1

3 ra_singlemeal = 'Type1SingleMeal_Ra';
    signal_singlemeal = 'Type1SingleMeal_Signal';
5 sensor_singlemeal = 'Type1SingleMeal_Sensor';

7 %

9 Ipb = 2;

11 % Insulin kinetics
    kd = 0.0164;
13 ka1 = 0.0018;
    ka2 = 0.0182;
15 tau1 = 10;

17
    % Oral glucose absorption
19 % Rate of Appearance
    kmax = 0.0558; % min-1
21 kmin = 0.0080; % min-1
    kabs = 0.057; % min-1
23 kgri = 0.0558; % min-1
    f = 0.90;
25 BW = 70;
    a = 0.00013; %mg-1

```

```

27 b = 0.82; % Dimensionless.
   c = 0.00236; %mg-1
29 d = 0.010; % Dimensionless

31 % Calculated parameters
   a1 = 5 / (2*D_carbs(1)*(1-b));
33 b1 = 5/ (2*D_carbs(1)*c);

35 % Utilization
   Fcns = 1; %mg/Kg/min
37 Vm0 = 2.5; %mg/Kg/min
   Vmx = 0.047; %mg/Kg/min per pmol/l
39 Km0 = 225.59; %mg/Kg
   Kmx = 0;
41 p2u = 0.0331; %min-1

43 % Endogenous Production
   %kp1 = 2.7; %mg/Kg/min
45 kp2 = 0.0021; %min-1
   kp3 = 0.009; %mg/Kg/min per pmol/l
47 kp4 = 0.0618; %mg/Kg/min per pmol/Kg
   ki = 0.0079; %min-1
49

   % Secretion
51 K = 2.30; % pmol/Kg per mg/dl
   alpha = 0.05; %min-1
53 beta = 0.11; % pmol/Kg per mg/dl
   gamma = 0.5; %min-1
55

   % Renal Excretion
57 ke1 = 0.0005; %min-1
   ke2 = 339; %mg/Kg
59

   % Glucose Kinetics
61 Vg = 1.88; %dl/kg
   k1 = 0.065; %min-1
63 k2 = 0.079; %min-1
   % Initial conditions
65 EGPb = 2.4;
   Uii = Fcns;
67 Gb = 180; %mg/dl
   Gpb = Gb*Vg; %mg/Kg
69 Gtb = (Uii - EGPb + k1*Gpb)/k2;

71 % Insulin Kinetics
   Vi = 0.05; %l/Kg
73 m1 = 0.190; %min-1
   m2 = 0.484; %min-1
75 m4 = 0.194; %min-1
   m5 = 0.0304; %minKg/pmol
77 m6 = 0.6471; %dimensionless
   HEb = 0.6; %dimensionless
79 % Initial conditions
   m3_0 = HEb*m1/(1-HEb); %min-1

```

```

81 Sb = (m6 - HEb) / m5; %pmol/min/Kg
   %Ipb = (2/5)*Sb*(1-HEb)/m4; %pmol/Kg
83 %Ilb = (Sb - m4*Ipb)/m3_0; %pmol/Kg
   Ibasal = 25.49; %pmol/l
85 Ilb = Ipb*m1/(m1+m3_0);

87

89
   kp1 = EGPb+kp2*Gpb+kp3*Ibasal;
91 Isc1ss = (Ipb/(kd+ka1)) * (m2 + m4 - m1*m2/(m1+m3_0));
   Isc2ss = (kd/ka2)*Isc1ss;
93

95 %% Controller
   Tsen = 10;
97 Ti = 450;
   Td = 66;
99 Kp = 0.032;
   Gtar = 130;

```

Parámetros del modelo para diabéticos tipo 2 (ParametersType2.m)

```

2 ra_singlemeal = 'Type2SingleMeal_Ra';
   signal_singlemeal = 'Type2SingleMeal_Signal';
4 sensor_singlemeal = 'Type2SingleMeal_Sensor';

6 % Oral glucose absorption
   % Rate of Appearance
8 kmax = 0.0465; % min-1
   kmin = 0.0076; % min-1
10 kabs = 0.023; % min-1
   kgri = 0.0465; % min-1
12 f = 0.90;
   BW = 70;
14 a = 0.00006; %mg-1
   b = 0.68; % Dimensionless.
16 c = 0.00023; %mg-1
   d = 0.09; % Dimensionless
18

   % Calculated parameters
20 a1 = 5 / (2*D_carbs(1)*(1-b));
   b1 = 5/ (2*D_carbs(1)*c);
22

   % Utilization
24 Fcns = 1; %mg/Kg/min
   Vm0 = 4.65; %mg/Kg/min
26 Vmx = 0.034; %mg/Kg/min per pmol/l
   Km0 = 466.21; %mg/Kg
28 Kmx = 0;
   p2u = 0.0840; %min-1
30

   % Endogenous Production

```

```

32 kp1 = 3.09; %mg/Kg/min
   kp2 = 0.0007; %min-1
34 kp3 = 0.005; %mg/Kg/min per pmol/l
   kp4 = 0.0786; %mg/Kg/min per pmol/Kg
36 ki = 0.0066; %min-1

38 % Secretion
   K = 0.99; % pmol/Kg per mg/dl
40 alpha = 0.013; %min-1
   beta = 0.05; % pmol/Kg per mg/dl
42 %beta = 0;
   gamma = 0.5; %min-1
44
   % Renal Excretion
46 ke1 = 0.0007; %min-1
   ke2 = 269; %mg/Kg
48
   % Glucose Kinetics
50 Vg = 1.49; %dl/kg
   k1 = 0.042; %min-1
52 k2 = 0.071; %min-1
   % Initial conditions
54 EGPb = 1;
   Uii = Fcns;
56 Gb = 91.76; %mg/dl
   Gpb = Gb*Vg; %mg/Kg
58 Gtb = (Uii - EGPb + k1*Gpb)/k2;

60 % Insulin Kinetics
   Vi = 0.04; %l/Kg
62 m1 = 0.379; %min-1
   m2 = 0.673; %min-1
64 m4 = 0.269; %min-1
   m5 = 0.0526; %minKg/pmol
66 m6 = 0.8118; %dimensionless
   HEb = 0.6; %dimensionless
68 % Initial conditions
   m3_0 = HEb*m1/(1-HEb); %min-1
70 Sb = (m6 - HEb) / m5; %pmol/min/Kg
   Ipb = (2/5)*Sb*(1-HEb)/m4; %pmol/Kg
72 Ilb = (Sb - m4*Ipb)/m3_0; %pmol/Kg
   Ibasal = Ipb/Vi; %pmol/l
74
76
78 Isc1ss = 0;
   Isc2ss = 0;

```

Script de carga de los parámetros (Parameters.m)

```

%% Script para cargar los parametros del modelo.
2 clc;clear;close all;

4 % Parametros de entrada.

```



```

Ts = 0.05; % Tiempo de muestreo para simular la planta.
6 Ts2 = 5; % Tiempo de muestreo del sensor CGM.

8 D_carbs = [45 70 45]*1e3; % Ingestas de glucosa.
%D_carbs = [75 0 0]*1e3;
10 dType = 1;

12 % Hora de la ingesta de glucosa:
% M1,M2,M3 primera, segunda y tercera comida respectivamente
14 % ST retraso hasta el comienzo de la simulacion.
Meals = D_carbs;
16 delta = 2; M1 = 8; M2 = 12; M3 = 20; ST = 0; ST = 60*24;
SimulationTime = 2*24*60;
18 Tsen = 10;

20 % Carga de los parametros del modelo.
ParametersType1;
22 %ParametersType2;
%ParametersNormal;
24 sensor;

26 Ibr = 1.5; % Ratio basal de insulina.

```

Ajuste del controlador MPC en Matlab (AjusteMPC.m)

```

%% Parameters
2 clc;clear;
Parameters; % Parametros del modelo, ver Parameters.m
4
Ts2 = 5; % Tiempo de muestreo para el sensor y el controlador MPC.
6 plant_mdl = 'Type1WSensor'; % Modelo de la planta.

8 % Obtencion del punto de operacion del modelo.
op =operspec(plant_mdl);
10 [op_point, op_report] = findop(plant_mdl,op);

12 % Obtencion del sistema linealizado en variables de estado.
sys = linearize(plant_mdl, op_point);
14 plant = c2d(sys,Ts2); % Discretizacion.

16 % Se configura el ratio de aparicion como una perturbacion
% conocida (measured disturbance).
18 plant.InputGroup.MeasuredDisturbances = 2;
plant.InputGroup.ManipulatedVariables = 1;
20 plant.OutputGroup.Measured = 1;
% Se asigna la entrada y la salida.
22 plant.InputName = {'u1'};
plant.OutputName = {'y1'};
24
p = 30; % Horizonte de prediccion.
26 % Horizonte de actuacion (numero de muestras de la secuencia de control aplicad
m = 2;
28
% Creacion del controlador MPC con los parametros anteriores.

```

```
30 % El objeto mpcobj se pasa como parametro al bloque de Simulink
    % que implementa el controlador.
32 mpcobj = mpc(plant,Ts2,p,m);

34 % Carga del valor inicial de los estados de la planta
    % en el controlador.
36 for i = 1:length(plant.A)
    x0(i) = op_report.States(i).x;
38 end
    x0 = x0';
40 y0 = op_report.Outputs(1).y;
    u0 = [op_report.Inputs(1).u; op_report.Inputs(2).u];
42
    mpcobj.Model.Nominal = struct('X', x0, 'U', u0, 'Y', y0);
44
    % Configuracion del controlador:
46
    % Limites fisicos en la actuacion [0,35]
48 mpcobj.MV.Min = 0;
    mpcobj.MV.Max = 35;
50
    % Rango de operacion del controlador [ymax,ymin].
52 mpcobj.OV.Min = 70;
    mpcobj.OV.Max = 180;
54
    % Pesos en las variables de entrada y salida.
56 mpcobj.Weights.OutputVariables = 1000;
    mpcobj.Weights.ManipulatedVariables = 1000*2.2;
58
    % Referencia a seguir por el controlador.
60 Gref = 130;
```

Apéndice B

Presupuesto

En este anexo se detallan los costes derivados de la realización del proyecto.

B.1. Material

En esta sección se especifica el coste del software y el hardware empleado.

Actividad	Coste (euros)
Windows 10 Student	0
Matlab Student R2016a	69
Simulink	35
Control System Toolbox	7
Simulink Control Design	7
Signal Processing Toolbox	7
DSP System Toolbox	7
Statistics and Machine Learning Toolbox	7
SD Card Formatter	0
TeXstudio + TeXLive	0
Total:	139

Elemento	Coste(euros)
Raspberry Pi Modelo B	35
Cable microUSB-USB	5
Adaptador WiFi	15
Ordenador Personal (6/48 meses)	87,5
Total:	142,5

B.2. Mano de obra

En esta sección se especifican los costes de la mano de obra.

Actividad	Coste (euros/hora)	Total
Ingeniería	20	12000
Redacción documento técnico	15	2250
Total:		14250

B.3. Total

En esta sección se detalla el coste total del proyecto.

Concepto	Coste
Equipamiento	281,5
Mano de obra	14250
Total:	14531,5

El coste total del proyecto asciende a 14531,5 euros.

Apéndice C

Manual de usuario

En este anexo se detalla como configurar la plataforma hardware Raspberry Pi en Matlab/Simulink y como ejecutar los algoritmos propuestos sobre la misma.

C.1. Requisitos técnicos

Requisitos hardware:

- Ordenador pesonal con Windows 7 o superior.
- Raspberry Pi Modelo B o superior.
- Tarjeta SD clase 10.
- Cable microUSB a USB para alimentación.
- Adaptador WiFi USB o cable de red.

Requisitos software:

- Windows 7 o superior.
- Matlab R2016a.
- SD Card Formatter¹

C.2. Configuración

En primer lugar es necesario instalar el *add-on* de matlab *Raspberry Pi Support Package*, que puede ser descargado en la siguiente dirección²: <http://es.mathworks.com/hardware-support/raspberry-pi-matlab.html>. También es posible obtener el archivo desde el propio Matlab.

Instalación:

- En la barra de herramientas de Matlab debe seleccionarse **Environment > Add-Ons > Get Hardware Support Packages**.

¹https://www.sdcard.org/downloads/formatter_4/

²<http://es.mathworks.com/hardware-support/raspberry-pi-matlab.html>

- Seleccionar *Install from folder* o bien *Download from Internet*. En este último caso, buscar Raspberry Pi, marcar ambas opciones y seguir las instrucciones proporcionadas por la herramienta.

Durante el proceso de configuración Matlab solicitará que se introduzca una tarjeta SD en el ordenador. Antes de este paso se deberá haber dado formato a la tarjeta, utilizando por ejemplo la herramienta *SD Card Formatter*, que puede obtenerse en la dirección especificada arriba.

Finalizada la configuración, Matlab realizará una prueba de conexión con Raspberry Pi, o bien a través de Ethernet o bien a través de WiFi.

C.3. Ejecución

Con la plataforma ya configurada, para la ejecución de los Modelos es necesario en primer lugar obtener las direcciones IP del ordenador que ejecuta Matlab y de la propia Raspberry Pi. Se proporcionan dos diagramas de Simulink, para la ejecución de los algoritmos MPC y PID respectivamente, denominados:

- `mpc_raspberrypi_external_mode.slx`
- `pid_raspberrypi_external_mode.slx`

En ambos casos el proceso de ejecución es el mismo:

1. Introducir la dirección IP de Raspberry Pi en la configuración del modelo tal y como se muestra en la figura C.1.
2. Configurar el bloque *UDP Send* con la dirección IP del PC que se va a conectar a la plataforma (*Remote IP address*) y un puerto válido (*Remote IP port*), por ejemplo el 25000.
3. Conectar la alimentación de Raspberry Pi y esperar unos minutos hasta que arranque.
4. Configurar los parámetros del modelo, ejecutando el script `AjusteMPC.m` incluido en el DVD.
5. Ejecutar el modelo.

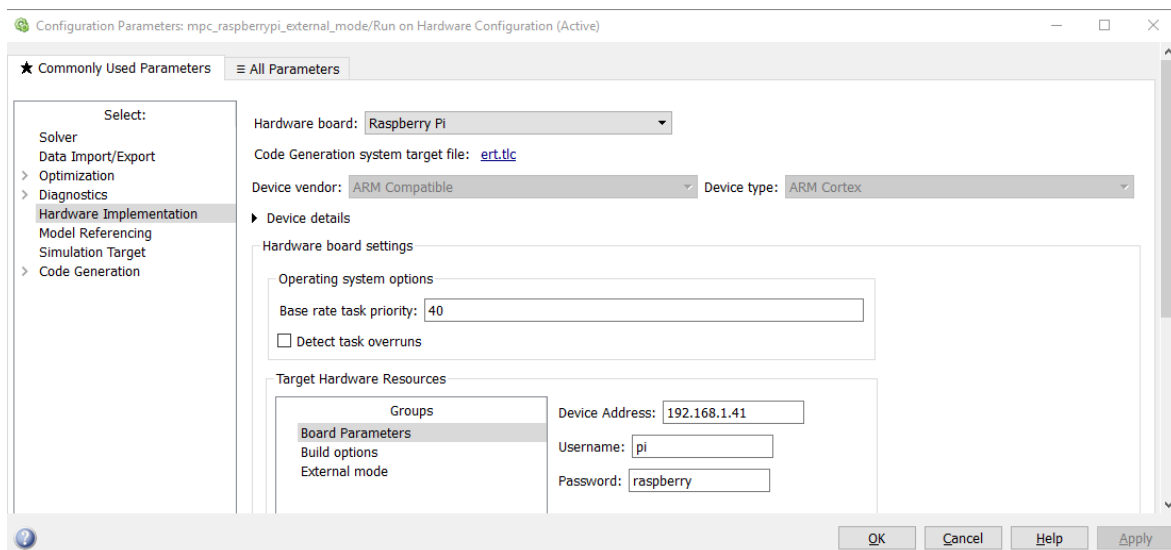


Figura C.1: Configuración de los modelos de Simulink para su ejecución en Raspberry Pi.

La ejecución del modelo puede seguirse o bien a través del propio diagrama de Simulink utilizando el *Scope* incluido o bien interceptando los paquetes UDP enviados desde Raspberry Pi. Para esto último se ha desarrollado un script de Matlab (`RecibirUDP.m`)

Formación complementaria

En este capítulo se resumen las actividades adicionales que se han llevado a cabo durante la realización del Trabajo fin de Master para la adquisición de las competencias planteadas en la asignatura *Introducción al Trabajo fin de Master*.

Dentro de este bloque se han planteado diversas actividades para alcanzar las competencias planteadas:

- Desarrollo de un estado del arte concienzudo tanto de los temas directamente tratados en el trabajo como de otros temas de interés para el mismo.
- Estudio de documentación y material complementario para abordar con éxito los objetivos del trabajo.
- Redacción de un artículo científico-técnico.
- Asistencia a conferencias.

D.1. Desarrollo del estado del arte

La temática de este Trabajo fin de Master, motivó la realización de una extensiva revisión del estado del arte en los temas relacionados con el control en lazo cerrado de la concentración de glucosa en sangre. El principal motivo fue la adquisición de una visión general del problema, puesto que combina aspectos propios de la ingeniería (adquisición de datos, procesamiento de señal, control,...) con conceptos médicos que deben ser comprendidos para llevar a cabo con éxito las tareas planteadas.

La primera fase consistió en la búsqueda de información genérica sobre la diabetes para una mejor comprensión de los problemas que presenta la enfermedad y como puede ayudar la ingeniería en su solución.

Posteriormente, se revisaron las soluciones comerciales para la asistencia en el tratamiento de la diabetes y las diferentes tecnologías empleadas para el sensado de concentración de glucosa, consultando artículos científicos y buscando patentes en la EPO (european patent office¹).

Tras ello, se comenzó la revisión de artículos científicos indexados en el ranking JCR (journal citation report), seleccionando los más relevantes. En este punto se definieron los objetivos concretos del Trabajo fin de Master, focalizando los esfuerzos en las áreas de conocimiento comentadas en el estado del arte del capítulo. Esta revisión se centró principalmente en temas de procesamiento de señales CGM, modelos matemáticos del sistema glucosa-insulina y control en lazo cerrado.

¹<https://www.epo.org/index.html>

D.2. Asistencia a conferencias

Para complementar la información sobre el tratamiento de la diabetes y el papel que juega la tecnología en ello se asistió a una conferencia impartida por Jesús Berián en el salón de grados de la Escuela Politécnica Superior de la UAH.

En la conferencia se trataron aspectos relacionados con el uso de las TIC y la plataforma *nightscout* [32] para el control remoto de los niveles de glucosa en sangre haciendo uso de *smartphone* y *smartwatch*.

D.3. Formación técnica complementaria

Para abordar los diferentes temas planteados en el TFM, se realizó formación complementaria en temas de modelado matemático de sistemas biológicos, control en lazo cerrado y procesamiento de señal. Para ello, se utilizaron los siguientes textos de referencia:

- E. F. Camacho and C. B. Alba, Model predictive control. Springer Science & Business Media, 2013 [40].
- L. Ljung, System identification. Springer, 1998, vol. 20. PWS publishing company Boston, 1996 [41].
- D. T. Westwick and R. E. Kearney, Identification of nonlinear physiological systems, vol. 7. John Wiley & Sons, 2003 [42].
- D. Simon, Optimal state estimation: Kalman, H infinity, and nonlinear approaches. John Wiley & Sons, 2006 [43].

D.4. Redacción de un artículo científico-tecnológico

Para complementar la formación investigadora planteada en la *Introducción al TFM*, se ha llevado a cabo la redacción de un artículo para su presentación en las *Jornadas SARTECO*². Por otro lado, también se ha participado en la redacción de otro artículo para el mismo congreso.

La información bibliográfica de las contribuciones se muestra a continuación:

- 1.- Autores: C. Vázquez, I. Bravo, A. Gardel, J. Berián, J.L. Lázaro
 Título: Prototipado de sistemas sobre hardware de bajo coste para la regulación automática de glucosa en diabéticos tipo 1.
 Tipo de participación: Ponencia
 Congreso: Jornadas SARTECO 2016
 Publicación: Proceedings Jornadas Sarteco 16, ISBN: 978-84-9012-626-4, pp: 637-643
 Lugar celebración: Salamanca, España
 Fecha: Sept. 2016

- 2.- Autores: J. Berián, I. Bravo, A. Gardel, C. Vázquez, J.L. Lázaro
 Título: Sistema abierto para la adquisición de datos desde GCMs propietarios.
 Tipo de participación: Ponencia
 Congreso: Jornadas SARTECO 2016
 Publicación: Proceedings Jornadas Sarteco 16, ISBN: 978-84-9012-626-4, pp: 743-747
 Lugar celebración: Salamanca, España
 Fecha: Sept. 2016

²<http://www.jornadassarteco.org/>

A continuación se adjunta el texto íntegro del artículo *Prototipado de sistemas sobre hardware de bajo coste para la regulación automática de glucosa en diabéticos tipo 1.*:

Prototipado de sistemas sobre hardware de bajo coste para la regulación automática de glucosa en diabéticos tipo 1

César Vázquez, Ignacio Bravo, Alfredo Gardel, Jesús Berián, José Luis Lázaro ¹

Resumen— En este trabajo se plantea una metodología de diseño y simulación de sistemas, para la regulación automática de la glucosa en sangre. La aparición de monitores continuos de glucosa no invasivos y bombas de infusión automática de insulina, abren la puerta al desarrollo de dispositivos que ayuden a pacientes diabéticos a controlar su enfermedad de forma autónoma (páncreas artificial), ayudando a llevar una vida lo más normal posible. El desarrollo de estos dispositivos requiere protocolos de transmisión seguros, ejecución de algoritmos de control en tiempo real y robustez frente a pérdidas de comunicación con los sensores y actuadores. Todo esto hace necesario disponer de sistemas que permitan simular las aplicaciones de la forma más realista posible. En este trabajo, esto se consigue mediante la integración de hardware de bajo coste (Raspberry PI) con la herramienta de simulación Matlab/Simulink y un modelo matemático de la dinámica glucosa-insulina en el organismo.

Palabras clave— Páncreas artificial, Raspberry PI, Monitorización continua de glucosa, Control MPC.

I. INTRODUCCIÓN

LA diabetes mellitus es una enfermedad que cada vez afecta a más personas en el mundo, sobre todo en su tipo 2. En España, según uno de los últimos estudios realizados [1] el 13.8 % de los mayores de 18 años en España padecen diabetes tipo 2 y entre un 1 % y un 5 % de los diabéticos en España padecen diabetes tipo 1.

El control del nivel de glucosa en sangre es esencial para que las personas diabéticas puedan llevar una vida lo más normal posible. Históricamente, este control lo ha realizado el propio paciente basándose en medidas puntuales de su nivel de glucosa para calcular la insulina necesaria a la hora de compensar una determinada comida.



Fig. 1. Sensor CGM Enlite y bomba de insulina Medtronic Minimed 530g (fuente: www.diatrube.com).

¹Dpto. de Electrónica, Universidad de Alcalá, e-mail: {cesar.vazquez,ibravo,alfredo,jesus.berian,lazaro}@depeca.uah.es.

Recientemente, se ha popularizado el uso de dispositivos que permiten estimar el nivel de glucosa en el fluido intersticial, íntimamente relacionado con el nivel de glucosa en sangre. Esta información permite al paciente mantener un mejor control de la enfermedad al disponer de más información. De forma paralela, también ha aumentado la implantación de bombas de infusión subcutánea de insulina, que permiten realizar un control más preciso de la cantidad de insulina inyectada al no requerir de pinchazos continuos para su administración. Los principales modelos comerciales de sensor/bomba son los ofrecidos por las empresas Dexcom [2] y Medtronic [3]. En la figura 1 se muestra la combinación de bomba y sensor de insulina de Medtronic.

El uso conjunto de estos dos dispositivos, abre la puerta al desarrollo de aplicaciones que mejoren la vida de las personas diabéticas y ayuden con el control de la enfermedad. Por un lado, plataformas que permitan observar los datos capturados por el sensor junto con otros parámetros de relevancia como la insulina inyectada, la comida ingerida o las recomendaciones propuestas por el médico. En este grupo encontramos el proyecto Nightscout [4] o las aplicaciones proporcionadas por los fabricantes de los sensores.

Por otro lado, aplicaciones cuyo objetivo último es suplir las funciones que el páncreas del paciente no es capaz de realizar (*páncreas artificial*), esto es, un lazo cerrado de control que permita la regulación automática de los niveles de glucosa mediante la combinación del sensor y la bomba de insulina. La regulación automática de los niveles de glucosa plantea numerosos retos:

- El modelado matemático del comportamiento de la glucosa y la insulina en el cuerpo humano.
- Elección de un algoritmo de control robusto que sea capaz de lidiar con las perturbaciones (comidas) manteniendo el nivel de glucosa dentro de un intervalo dado.
- Sensado de los niveles de glucosa y transmisión segura de los datos.
- Seguridad y viabilidad clínica de los sistemas.

Para este propósito, en la literatura encontramos diferentes estrategias como control PID clásico [5], control óptimo [6, 7] o sistemas de aprendizaje automático que permitan estrategias de control más adaptadas al paciente [8, 9].

La implementación de estos sistemas debe reali-

zarse sobre dispositivos hardware empotrados, que sean capaces de lidiar con todos los problemas de seguridad y conectividad que se presenten, además de cumplir las funciones de control requeridas y ser asequibles al gran público.

Además, puesto que la regulación de glucosa es una aplicación que interactúa directamente con un paciente y puede poner en riesgo su salud en caso de fallo, los dispositivos deben pasar los controles establecidos por los diferentes organismos oficiales antes de su comercialización. El proyecto Open APS [10] intenta dar solución a algunos de estos problemas, estableciendo diferentes protocolos de seguridad en la infusión de insulina y la interacción del paciente con el sistema. Otra aproximación al problema, en este caso desde un paradigma de CPS (cyber physical systems), es la propuesta en [11].

Todo esto hace interesante disponer de plataformas de diseño en las que se puedan realizar experimentos *in-silico*, que permitan plantear situaciones extremas a las que no se podría someter a un paciente real. Por otro lado, la ejecución de los algoritmos diseñados sobre una plataforma embebida, permite integrarlos con las interfaces correspondientes al sensor de glucosa o la bomba de insulina y experimentar con la adición de sensores adicionales como pulseras cuantificadoras, cuyo uso se ha demostrado útil en el control de la glicemia [12].

En este trabajo se plantea una metodología para la evaluación de algoritmos de regulación automática de glucosa en Simulink y su implementación en una plataforma hardware de bajo coste (Raspberry PI), donde se pueden añadir fácilmente interfaces para comunicarse tanto con sensores CGM (continuous glucose monitoring) comerciales como con bombas de insulina.

Para la simulación de los controladores, es necesario contar con un modelo matemático de la dinámica glucosa-insulina suficientemente relevante, en este trabajo se ha utilizado el modelo desarrollado en [13] y [14]. De igual manera, es necesario contar con un modelo del sensor de monitorización continua. Por otro lado, la estrategia de control utilizada para el test del sistema, es un control MPC (model predictive control) basado en una versión linealizada del modelo de simulación.

El resto del artículo se organiza como sigue: en la sección II se detalla el modelo matemático del sistema glucosa-insulina, en la sección III se muestra la estrategia de control utilizada, en la sección IV se muestra el esquema de comunicación con el hardware y el flujo de trabajo propuesto y, en la sección V, se presentan algunas conclusiones.

II. MODELO MATEMÁTICO DEL SISTEMA GLUCOSA-INSULINA

Aunque hay numerosos factores que afectan a los niveles de glucosa en sangre (ejercicio, estrés, ...) las mayores variaciones vienen dadas por la ingesta de glucosa. Esto hace que disponer de un modelo matemático que relacione la concentración de glucosa

en sangre con la ingesta de glucosa sea imprescindible para el diseño de aplicaciones relacionadas con el control de la glicemia, como predictores o lazos de control. Por otro lado, también es necesario conocer como interactúa la glucosa del organismo con la insulina inyectada al mismo de forma exógena.

Para capturar la dinámica entre la glucosa y la insulina en el cuerpo humano, en [13, 14] se plantea un modelo de compartimentos cuyos parámetros fueron identificados durante un estudio clínico. Cada compartimento consiste en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias cuyos parámetros pueden ser identificados de forma única a partir de datos de entrada/salida.

Este modelo tiene algunas limitaciones en comparación con la dinámica real del sistema glucosa-insulina, por ejemplo, se asume que la ingesta de glucosa es directa, no modelándose la descomposición de los alimentos reales en los diferentes nutrientes. A pesar de todo, permite realizar una estimación relativamente precisa del comportamiento del organismo durante la ingesta de glucosa, siendo este el aspecto más relevante a la hora de plantear un control en lazo cerrado.

Por otro lado, como ya se ha comentado, los dispositivos comerciales utilizados para la monitorización continua de glucosa, proporcionan una estimación de la glucosa en el fluido intersticial. Este valor está directamente relacionado con los niveles de glucosa en el plasma, siendo la diferencia principal un desfase temporal entre ambas señales. Para complementar el modelo dinámico del sistema glucosa-insulina, se ha agregado también el modelo del sensor comercial Dexom G4 Platinum a las simulaciones cuyos parámetros fueron identificados en el estudio realizado en [15].

Para los valores concretos de los parámetros se remite al lector a [13, 14] y [15]. En este caso particular se ha configurado el modelo para representar a un paciente normal con las modificaciones oportunas para reproducir los resultados en un paciente con diabetes tipo 1.

A. Absorción oral de glucosa

El primer compartimento modela la absorción oral de glucosa, esto es, el ratio de aparición de glucosa en sangre $Ra(t)$ (mg/(kg min)) producido por la ingesta de una determinada cantidad de carbohidratos D (mg).

$$\begin{aligned} \dot{Q}_{sto1}(t) &= -k_{gri}Q_{sto1}(t) + D\delta(t) \\ \dot{Q}_{sto2}(t) &= -k_{empt}(Q_{sto})Q_{sto2}(t) + k_{gri}Q_{sto1} \\ \dot{Q}_{gut}(t) &= -k_{abs}Q_{gut}(t) + k_{empt}(Q_{sto})Q_{sto2} \\ Ra(t) &= \frac{f \cdot k_{abs}}{BW} \cdot Q_{gut}(t) \end{aligned} \quad (1)$$

Donde $Q_{sto1}(t)$ y $Q_{sto2}(t)$ son la cantidad de carbohidratos sólidos y disueltos en el estómago respectivamente y $Q_{gut}(t)$ es la cantidad de glucosa en el intestino. Por otro lado, k_{gri} , k_{empt} y k_{abs} son constantes

de tiempo para la disolución de los carbohidratos, el vaciado del estómago y el paso de la glucosa al intestino y BW es el peso corporal.

El ratio de vaciado del estómago k_{empt} depende de manera no lineal de la cantidad de nutrientes en el mismo. Para modelarlo en [13] se propone la siguiente ecuación:

$$k_{empt}(Q_{sto}) = k_{min} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} \{ \tanh[\alpha(Q_{sto} - b \cdot D)] - \tanh[\beta(Q_{sto} - c \cdot D)] + 2 \} \quad (2)$$

Siendo Q_{sto} la cantidad total de glucosa en el estómago ($Q_{sto1} + Q_{sto2}$). Los parámetros α y β se obtienen imponiendo condiciones a k_{empt} , tal que $k_{empt} = k_{max}$ para $Q_{sto} = D$ y $Q_{sto} = 0$, esto es, haciendo que tome su valor máximo cuando en el estómago aparece la máxima cantidad de glucosa y cuando está vacío.

$$\alpha = \frac{5}{2D(1-b)} \quad \beta = \frac{5}{2Dc} \quad (3)$$

B. Dinámica de la glucosa

La cantidad de glucosa en sangre G_p (mg/kg) viene dada por las aportaciones de la glucosa ingerida y de la glucosa producida por el organismo, por otro lado, existe una utilización de glucosa por el organismo y un filtrado de la misma por los riñones.

$$\begin{aligned} \dot{G}_p(t) &= EGP(t) + Ra(t) - U_{ii} - E(t) \\ &\quad - k_1 G_p(t) + k_2 G_t(t) \\ \dot{G}_t(t) &= -U_{id}(t) + k_1 G_p(t) - k_2 G_t(t) \\ G(t) &= \frac{G_p}{V_G} \end{aligned} \quad (4)$$

Donde $EGP(t)$ es la producción endógena de glucosa, $E(t)$ es la extracción renal, U_{ii} es la utilización de glucosa independiente de la insulina (consumida por el cerebro de forma constante), U_{id} es la utilización de glucosa dependiente de la insulina (detallada más adelante), $G_p(t)$ es la cantidad de glucosa en el plasma y $G_t(t)$ es la cantidad de glucosa en los tejidos. Por otro lado, V_G es el volumen de plasma en el organismo y k_1 y $k_2 \text{ min}^{-1}$ son las constantes de tiempo del sistema.

C. Dinámica de la insulina

El subsistema que modela el comportamiento de la insulina tiene en cuenta las cantidades de la misma en el hígado I_l y el plasma sanguíneo $I_p(t)$. Por otro lado, recibe la insulina externa desde el subsistema de infusión de insulina $R_i(t)$:

$$\begin{aligned} \dot{I}_l(t) &= -(m_1 + m_3)I_l(t) + m_2 I_p(t) \\ \dot{I}_p(t) &= -(m_2 + m_4)I_p(t) + m_1 I_l(t) \\ I(t) &= \frac{I_p(t) + R_i(t)}{V_I} \end{aligned} \quad (5)$$

Siendo m_1 , m_2 , m_3 y m_4 las masas de insulina.

D. Producción endógena de glucosa

La producción de glucosa por el organismo depende directamente de valores pasados de la señal de insulina $I_d(t)$ y de la cantidad de glucosa en el plasma $G_p(t)$.

$$EGP(t) = k_{p1} - k_{p2}G_p(t) - k_{p3}I_d(t) \quad (6)$$

Donde k_{p1} es la producción base de glucosa por el organismo y k_{p2} y k_{p3} modelan la dependencia con la cantidad de glucosa en sangre y los valores pasados de insulina respectivamente. La dependencia de valores pasados de insulina $I_d(t)$ se obtiene mediante un sistema de dos compartimentos:

$$\begin{aligned} \dot{I}_1(t) &= -k_i(I_1(t) - I(t)) \\ \dot{I}_d(t) &= -k_i(I_d(t) - I_1(t)) \end{aligned} \quad (7)$$

Donde k_i es la sensibilidad a los cambios en $I(t)$.

E. Utilización de glucosa

El consumo de glucosa dependiente de la insulina está relacionado con la cantidad de glucosa en los tejidos ($G_t(t)$) y la cantidad de insulina que pasa al líquido intersticial $X(t)$ y sigue la ecuación de Michaelis-Menten:

$$U_{id}(t) = \frac{V_m(X(t)) \cdot G_t(t)}{K_m(X(t)) + G_t(t)} \quad (8)$$

Donde K_m y V_m son cantidades que dependen linealmente de la insulina en el líquido intersticial $X(t)$.

$$\begin{aligned} V_m(X(t)) &= V_{m0} + V_{mx}X(t) \\ K_m(X(t)) &= K_{m0} + K_{mx}X(t) \end{aligned} \quad (9)$$

$$\dot{X}(t) = -p_{2U}X(t) + p_{2U}(I(t) - I_b)X(0) = 0 \quad (10)$$

Siendo $p_{2U} \text{ (min}^{-1}\text{)}$ el ratio de acción de la insulina en el uso de glucosa.

F. Excreción renal

Cuando la glucosa en el plasma $G_p(t)$ supera un determinado umbral k_{e2} los riñones comienzan a filtrarla de forma proporcional. Este comportamiento se rige por la ecuación.

$$E(t) = \begin{cases} k_{e1}(G_p(t) - k_{e2}) & \text{si } G_p(t) > k_{e2} \\ 0 & \text{si } G_p(t) \leq k_{e2} \end{cases} \quad (11)$$

G. Infusión subcutánea de insulina

La infusión de insulina ($IIR(t)$) se puede modelar como un sistema de dos compartimentos, que representan las concentraciones subcutáneas de insulina monomérica ($\dot{I}_{sc1}(t)$) y no-monomérica ($\dot{I}_{sc2}(t)$). Parte de la insulina inyectada (monomérica), pasa al plasma y parte se descompone en insulina monomérica, que pasa posteriormente al plasma sanguíneo.

$$\begin{aligned} \dot{I}_{sc1}(t) &= -(k_d + k_{a1})I_{sc1}(t) + IIR(t) \\ \dot{I}_{sc2}(t) &= k_d I_{sc1}(t) - k_{a2} I_{sc2}(t) \\ R_i(t) &= k_{a1} I_{sc1}(t) + k_{a2} I_{sc2}(t) \end{aligned} \quad (12)$$

Donde k_d es el ratio de descomposición de la insulina y k_{a1} y k_{a2} los porcentajes de insulina que pasan al plasma.

H. Modelo del sensor CGM

Los sensores CGM utilizados en dispositivos comerciales distan de ser perfectos e introducen diversos errores en la medida. Además, puesto que la concentración de glucosa se mide en el fluido intersticial en lugar de en el plasma sanguíneo, aparece una dinámica entre ambas señales que también debe ser tenida en cuenta.

En [15] se realiza un estudio sobre los sensores empleados en los dispositivos Dexcom Seven PLUS y Dexcom G4, proponiendo un modelo que tiene en cuenta diversos aspectos del proceso de medida:

- Dinámica entre la glucosa en el plasma sanguíneo y la glucosa en el fluido intersticial.
- Ruido aditivo de medida.
- Error de ganancia y offset introducido por el sensor.

En la figura 3 se muestra un diagrama de bloques del sensor. El objetivo es obtener una relación entre la señal $CGM(t)$ proporcionada por el sensor y la glucosa en sangre $BG(t)$. En la figura 3 se muestra un diagrama de bloques del sistema propuesto en [15].

La primera etapa del modelo representa la dinámica entre la glucosa en sangre $BG(t)$ y la glucosa en el fluido intersticial $IG(t)$. La glucosa en el fluido intersticial sigue aproximadamente el mismo perfil que la glucosa en sangre, apareciendo una atenuación g y un retraso τ entre ambas señales.

Si bien el retraso entre ambas señales no es constante y se ve modificado durante el ejercicio físico o las comidas, de forma aproximada puede modelarse mediante un sistema de orden 1 tal que:

$$\dot{IG}(t) = -\frac{1}{\tau}IG(t) + \frac{1}{\tau}BG(t) \quad (13)$$

La glucosa intersticial medida por el sensor (IG_S) incorpora un error de ganancia y un error de offset representados por los parámetros $a(t)$ y $b(t)$.

$$IG_S(t) = a_i(t)IG(t) + b_i(t) \quad (14)$$

Se considera que estos errores varían en el tiempo conforme se deteriora el sensor tal que:

$$a_i(t) = \sum_{k=0}^m a_{ik}t^k \quad b_i(t) = \sum_{k=0}^l b_{ik}t^k \quad (15)$$

Siendo m y l el orden de los polinomios, y t el tiempo de vida del sensor. El valor de $a(t)$ y $b(t)$ se asume constante entre calibraciones.

El ruido de medida se describe mediante un proceso autorregresivo (AR) de orden q tal que:

$$v_i(t) = \sum_{k=1}^q \alpha_{ik}v_i(t-k) + w_i(t) \quad (16)$$

Donde $w_i(t)$ sigue una distribución normal $N(0, \sigma_{w_i}^2)$.

III. CONTROL EN LAZO CERRADO

En la figura 2 se muestra un diagrama de bloques de la estrategia de control empleada. El algoritmo de control MPC toma medidas procedentes del sensor CGM simulado $CGM(t)$ y recibe información de las comidas anunciadas por el paciente $Ra(t)$. En función de estas medidas, se genera una señal de actuación $IIR(t)$ que determina cuando es necesario aplicar insulina, para mantener la glucosa dentro de los valores recomendados. Por otro lado, se añade un valor de insulina constante a la actuación (denominado ratio basal de insulina), que es configurable por el usuario y se añade a la señal de control generada.

Para realizar el control en lazo cerrado de los niveles de glucosa, se toma como base el modelo presentado en la sección anterior, linealizado en un determinado punto de operación. Puesto que la única entrada controlable es la infusión de insulina ($IIR(t)$), de cara al diseño del controlador el ratio de aparición de glucosa ($Ra(t)$) se considera una perturbación conocida.

La linealización se realiza para $u(t) = IIR(t) = 0$ y $d(t) = Ra(t) = 0$, incluyendo únicamente un retraso de valor τ para el modelado del sensor. Lo que nos deja con el vector de estados:

$$x(t) = \begin{bmatrix} CGM & I_1 & I_d & G_p & G_t \\ X & I_{sc1} & I_{sc2} & I_l & I_p \end{bmatrix}' \quad (17)$$

El valor recomendado a los pacientes con diabetes tipo 1 para la concentración de glucosa en sangre, se sitúa alrededor de los 130mg/dL, luego este es el valor que tomará la referencia a seguir r . Dada la complejidad del sistema, y la necesidad de imponer restricciones tanto a la entrada como a la salida, una estrategia de control popular para este propósito es el control MPC (model predictive control) [6, 7, 9].

En el control MPC, se busca encontrar la secuencia de control que minimiza una determinada función de coste J para una determinada cantidad de instantes futuros (horizonte de predicción p). Posteriormente, se aplica a la planta el primer comando de control de la secuencia calculada, repitiendo el proceso para cada instante k [16].

En este caso, se ha implementado una función de coste J con dos términos, que penalizan el error respecto a la referencia r y los cambios en la señal de control u :

$$J = \sum_{j=1}^{n_y} \sum_{i=1}^p w_y(r_j(k+i|k) - y_j(k+i|k))^2 + \sum_{j=1}^{n_u} \sum_{i=1}^{p-1} w_{\Delta u}(\Delta u(k+i))^2 \quad (18)$$

Donde:

- $y_j(k+i|k)$ es la predicción de la salida para el instante $k+i$ hecha en el instante k .
- Δu es el cambio en la señal de control.

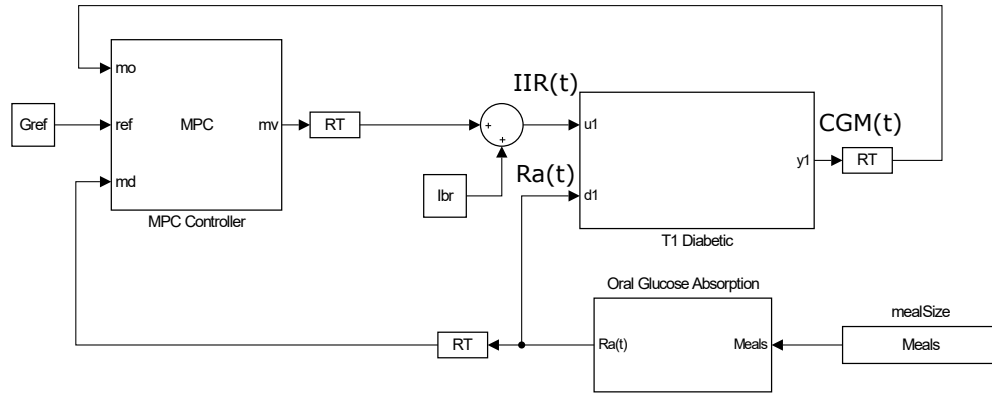


Fig. 2. Diagrama control en lazo cerrado

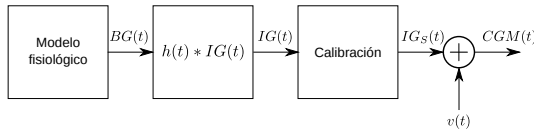


Fig. 3. Modelo del sensor CGM

- w_y y $w_{\Delta u}$ son los parámetros de ajuste del controlador que penalizan el error y los cambios en la señal de control respectivamente.

Por otro lado, para ajustarse a la situación particular del problema, la optimización se resuelve sujeta a una serie de restricciones en la entrada y la salida tal que:

$$u_{min} = 0 \leq u \leq u_{max} \quad (19)$$

$$y_{max} = 70 \leq r \leq y_{max} = 200 \text{mg/dL} \quad (20)$$

Para el ajuste del controlador, puesto que la función de coste se compone únicamente de dos términos, es posible controlar el comportamiento del controlador variando la relación $w_{\Delta u}/w_y$. Para que la señal de error y la actuación no tengan influencia sobre el ajuste, es necesario elegir valores tal que $w_{\Delta u} \gg \Delta u$ y $w_y \gg (CGM - G_{ref})$.

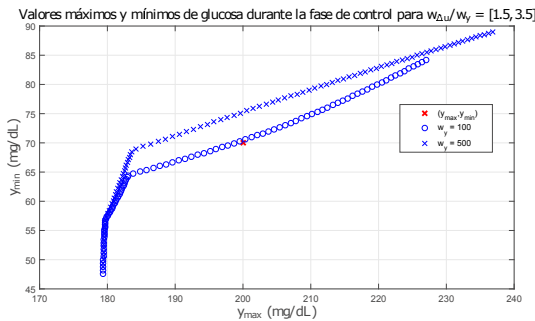


Fig. 4. Simulación paramétrica para el ajuste del controlador MPC

El ajuste se ha llevado a cabo estudiando los valores máximos y mínimos de la señal $CGM(t)$ durante los periodos de control (durante las comidas). En la

figura 4 se muestra una simulación paramétrica para valores entre 1.5 y 3.5 de la relación $w_{\Delta u}/w_y$, en la que se han representado las parejas de valores máximos y mínimos de la glucosa en sangre para cada simulación.

El objetivo es encontrar la relación en la que la salida se mantiene dentro de el intervalo establecido $[y_{min}, y_{max}] = [70, 200] \text{mg/dL}$. El valor óptimo lo encontramos en la curva correspondiente a $w_y = 500$ con una relación entre ambos parámetros de $w_{\Delta u}/w_y = 2.26$, para la cual el valor mínimo de glucosa alcanzado es de 70 y el máximo de 185, ambos dentro del intervalo elegido. Para valores de $w_y > 500$ no se obtiene ninguna mejora.

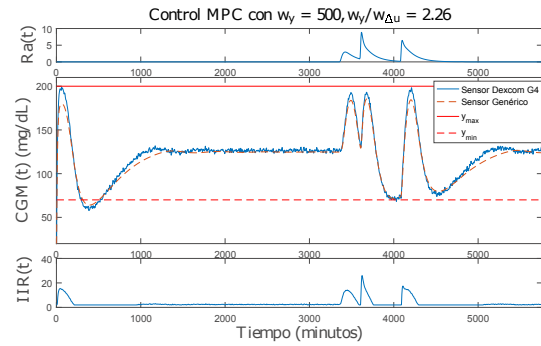


Fig. 5. Control MPC de la planta utilizando modelo mínimo de sensor y los parámetros de un sensor comercial (Dexcom G4 Platinum)

En la figura 5 se muestra la simulación del sistema para la relación $w_{\Delta u}/w_y$ seleccionada. Para estudiar el comportamiento del sistema, se ha simulado un periodo de cuatro días. Las primeras 60 horas se utilizan como periodo de establecimiento, en las siguientes 24 horas se simula un día normal con tres comidas de 45, 75 y 70 gramos de glucosa respectivamente.

En la parte superior, se puede observar el ratio de aparición de glucosa $Ra(t)$ debido a la ingesta de glucosa. Este es cero excepto durante el periodo de 24 horas durante el que se simulan las tres comidas. En la parte inferior, se muestra el ratio de infusión

de insulina $IIR(t)$ calculado por el controlador en pmol/min, esto es, la insulina que debe ser introducida de forma subcutánea por la bomba de insulina.

En la zona central se muestra la salida del sistema en dos situaciones. La línea discontinua muestra los niveles de glucosa cuando se modela el sensor como un simple retraso, mientras que la línea sólida, muestra los niveles de glucosa cuando se introduce un modelo más realista para el sensor. El arranque del controlador se produce asumiendo que el sistema se encuentra en el peor caso ($CGM(t) = 180$ mg/dL), corrigiéndose esta situación y llegando a la referencia de glucosa establecida de ($CGM(t) = G_{ref} = 130$ mg/dL). Cuando se produce el periodo con tres comidas el sistema vuelve a recuperar la referencia sin abandonar los límites de glucosa establecidos.

IV. IMPLEMENTACIÓN EN RASPBERRY PI Y SIMULACIÓN

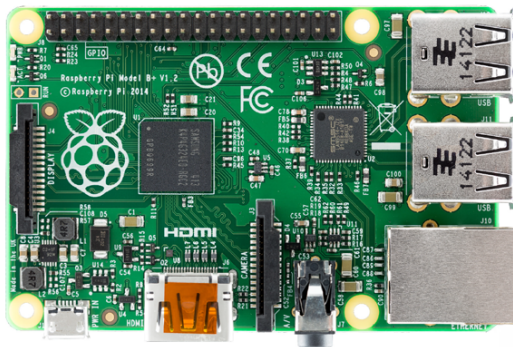


Fig. 6. Raspberry PI modelo B

Raspberry PI [17] es una plataforma hardware de bajo coste (figura 6) basada en un SoC ARM que permite ejecutar sistemas operativos basados en linux, y ofrece numerosas opciones de conectividad (I2C, UART, USB, Ethernet, WiFi,...) lo que la hacen especialmente atractiva para el prototipado de sistemas que requieran comunicación con la nube, con sensores y actuadores y con otros dispositivos de cómputo como un PC.

En este trabajo se ha optado por el uso de Raspberry PI para la implementación del algoritmo de control MPC diseñado por varios motivos: existencia de aplicaciones relacionadas con el desarrollo del páncreas artificial que hacen uso de la plataforma [10], buena integración con el entorno de simulación Matlab/Simulink y posibilidad de agregar una interfaz para comunicarse con el sensor de monitorización de glucosa y la bomba de insulina.

Para la descarga de los algoritmos de control en la plataforma hardware, se ha recurrido a la herramienta de generación automática de código del entorno Matlab/Simulink [18]. El paquete de integración de Raspberry PI con Simulink, permite trabajar con múltiples esquemas y elegir cuales se ejecutarán en el PC y cuales en la plataforma hardware.

La comunicación entre el dispositivo y el PC, se

realiza mediante protocolo UDP sobre WiFi, ejecutándose de forma concurrente el modelo del sistema glucosa-insulina en el PC y el controlador diseñado en la Raspberry PI e intercambiando datos de forma continua. En la figura 7 se muestra un diagrama de bloques del sistema.

V. CONCLUSIONES

En este trabajo se ha presentado una metodología para el diseño de sistemas de regulación automática de glucosa y su implementación en una plataforma hardware de bajo coste (Raspberry PI).

En proyectos como open APS [10] se presenta un marco de desarrollo para aplicaciones de páncreas artificial pero utilizando algoritmos de control poco elaborados que solo permiten la regulación nocturna (en periodos sin ingesta de carbohidratos) de la glucosa mientras que, trabajos como [6, 7] se centran únicamente en la simulación de los algoritmos de control.

El esquema de trabajo seguido permite una modularidad total del sistema, puesto que cada una de sus partes puede ser considerada una caja negra. Esto permite experimentar con diferentes modelos de paciente, ya sean matemáticos o identificados a partir de datos experimentales y de sensor.

La elección de un modelo fisiológico que sea suficientemente relevante de cara al diseño de controladores es un aspecto importante puesto que determinará en gran medida la robustez de los mismos y como se comportarán en una situación real. Por otro lado, disponer de un modelo realista de sensor permite tener en cuenta aspectos como su degradación o los errores de calibración cometidos.

El uso de una plataforma hardware genérica como Raspberry PI para la ejecución de los algoritmos de control, facilita en gran medida la comunicación con hardware comercial (sensores y bombas), paso importante para el prototipado de sistemas que puedan ser posteriormente aplicados a casos reales.

AGRADECIMIENTOS

Trabajo parcialmente soportado por el proyecto de la UAH CCG2015/EXP-041.

REFERENCIAS

- [1] Fundación Diabetes, "Estado de la diabetes en España," 2012, <http://www.fundaciondiabetes.org/prensa/297/la-diabetes-en-espana>, Accessed: 2016-02-2.
- [2] Dexcom, "Dexcom g4 platinum," 2016, <https://www.dexcom.com/dexcom-g4-platinum-share>, Accessed: 2016-02-2.
- [3] Medtronic, "Minimed 530g," 2016, <http://www.medtronicdiabetes.com/products/minimed-530g-diabetes-system-with-enlite>, Accessed: 2016-02-2.
- [4] Nightscout, "Nightscout project," 2016, <http://www.nightscout.info/>, Accessed: 2016-02-2.
- [5] Peter G Jacobs, Joseph El Youssef, Jessica Castle, Parkash Bakhtiani, Deborah Branigan, Matthew Breen, David Bauer, Nicholas Preiser, Gerald Leonard, Tara Stonex, et al., "Automated control of an adaptive bihormonal, dual-sensor artificial pancreas and evaluation during inpatient studies," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 61, no. 10, pp. 2569–2581, 2014.

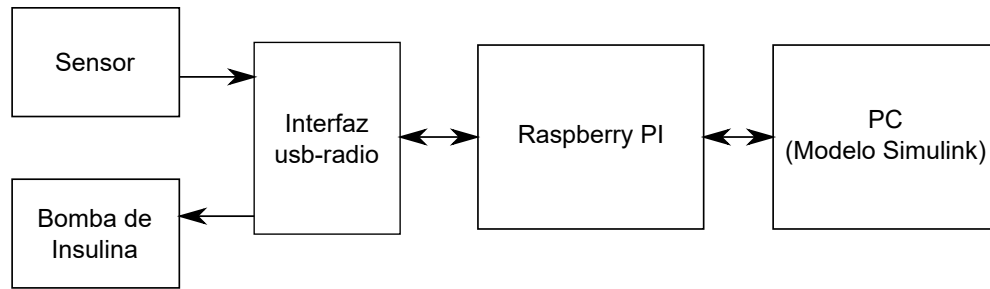


Fig. 7. Sistema de simulación con Raspberry PI como plataforma hardware in-the-loop.

- [6] Klaske van Heusden, Eyal Dassau, Howard C Zisser, Dale E Seborg, and Francis J Doyle, "Control-relevant models for glucose control using a priori patient characteristics," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 59, no. 7, pp. 1839–1849, 2012.
- [7] Lalo Magni, Davide M Raimondo, Luca Bossi, Chiara Dalla Man, Giuseppe De Nicolao, Boris Kovatchev, and Claudio Cobelli, "Model predictive control of type 1 diabetes: an in silico trial," *Journal of diabetes science and technology*, vol. 1, no. 6, pp. 804–812, 2007.
- [8] J Fernandez de Canete, S Gonzalez-Perez, and JC Ramos-Diaz, "Artificial neural networks for closed loop control of in silico and ad hoc type 1 diabetes," *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 106, no. 1, pp. 55–66, 2012.
- [9] Konstantia Zarkogianni, Andriani Vazeou, Stavroula G Mougiakakou, Aikaterini Prountzou, and Konstantina S Nikita, "An insulin infusion advisory system based on autotuning nonlinear model-predictive control," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 58, no. 9, pp. 2467–2477, 2011.
- [10] Dana Lewis, "openaps project," 2016, <https://openaps.org>, Accessed: 2016-02-2.
- [11] Insup Lee, Oleg Sokolsky, Sanjian Chen, John Hatcliff, Eunkyoung Jee, BaekGyu Kim, Andrew King, Margaret Mullen-Fortino, Soojin Park, Alexander Roederer, et al., "Challenges and research directions in medical cyber-physical systems," *Proceedings of the IEEE*, vol. 100, no. 1, pp. 75–90, 2012.
- [12] Meriyan Eren-Oruklu, Ali Cinar, Derrick K. Rollins, and Laurretta Quinn, "Adaptive system identification for estimating future glucose concentrations and hypoglycemia alarms," *Automatica*, vol. 48, no. 8, pp. 1892 – 1897, 2012.
- [13] C.D. Man, M. Camilleri, and C. Cobelli, "A system model of oral glucose absorption: Validation on gold standard data," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 53, no. 12, pp. 2472–2478, Dec 2006.
- [14] C.D. Man, R.A. Rizza, and C. Cobelli, "Meal simulation model of the glucose-insulin system," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 54, no. 10, pp. 1740–1749, Oct 2007.
- [15] A. Facchinetti, S. Del Favero, G. Sparacino, J.R. Castle, W.K. Ward, and C. Cobelli, "Modeling the glucose sensor error," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 61, no. 3, pp. 620–629, March 2014.
- [16] Eduardo F Camacho and Carlos Bordons Alba, *Model predictive control*, Springer Science & Business Media, 2013.
- [17] Raspberry PI Foundation, "Raspberry pi," 2016, <https://www.raspberrypi.org/>, Accessed: 2016-02-2.
- [18] MathWorks, "Raspberry pi support from simulink," 2016, <http://es.mathworks.com/hardware-support/raspberry-pi-simulink.html>, Accessed: 2016-02-2.

Bibliografía

- [1] B. P. Kovatchev, L. A. Gonder-Frederick, D. J. Cox, and W. L. Clarke, “Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors continuous glucose-error grid analysis illustrated by therasense freestyle navigator data,” *Diabetes Care*, vol. 27, no. 8, pp. 1922–1928, 2004.
- [2] C. Zecchin, A. Facchinetti, G. Sparacino, G. De Nicolao, and C. Cobelli, “Neural network incorporating meal information improves accuracy of short-time prediction of glucose concentration,” *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 59, pp. 1550–1560, June 2012.
- [3] C. Zecchin, A. Facchinetti, G. Sparacino, and C. Cobelli, “Jump neural network for online short-time prediction of blood glucose from continuous monitoring sensors and meal information,” *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 113, no. 1, pp. 144–152, 2014.
- [4] N. C. for Biotechnology Information, “Diabetes mellitus,” 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0024703/>, Accessed: 2016-02-2.
- [5] N. C. for Biotechnology Information, “The current state of diabetes mellitus in india,” 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3920109/>, Accessed: 2016-02-2.
- [6] N. S. Oliver, C. Toumazou, A. E. G. Cass, and D. G. Johnston, “Glucose sensors: a review of current and emerging technology,” *Diabetic Medicine*, vol. 26, no. 3, pp. 197 – 210, 2009.
- [7] G. Matzeu, L. Florea, and D. Diamond, “Advances in wearable chemical sensor design for monitoring biological fluids,” *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 211, pp. 403 – 418, 2015.
- [8] M. Diagnostics, “Glucoday,” 2016. <http://www.diabetesnet.com/diabetes-technology/meters-monitors/future-meters-monitors/amenarini-diagnostics>, Accessed: 2016-02-2.
- [9] M. J. Tierney, J. A. Tamada, R. O. Potts, L. Jovanovic, S. Garg, C. R. Team, *et al.*, “Clinical evaluation of the glucoWatch® biographer: a continual, non-invasive glucose monitor for patients with diabetes,” *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 16, no. 9, pp. 621–629, 2001.
- [10] I. Harman-Boehm, A. Gal, A. M. Raykhman, E. Naidis, and Y. Mayzel, “Noninvasive glucose monitoring: increasing accuracy by combination of multi-technology and multi-sensors,” *Journal of diabetes science and technology*, vol. 4, no. 3, pp. 583–595, 2010.
- [11] V. Scognamiglio, M. Staiano, S. D’Auria, *et al.*, “Protein-based biosensors for diabetic patients,” *Journal of fluorescence*, vol. 14, no. 5, pp. 491–498, 2004.
- [12] A. Facchinetti, G. Sparacino, and C. Cobelli*, “An online self-tunable method to denoise cgm sensor data,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 57, pp. 634–641, March 2010.
- [13] A. Facchinetti, G. Sparacino, and C. Cobelli, “Online denoising method to handle intraindividual variability of signal-to-noise ratio in continuous glucose monitoring,” *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 58, pp. 2664–2671, Sept 2011.

- [14] A. Facchinetti, S. Del Favero, G. Sparacino, J. Castle, W. Ward, and C. Cobelli, "Modeling the glucose sensor error," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 61, pp. 620–629, March 2014.
- [15] C. Man, M. Camilleri, and C. Cobelli, "A system model of oral glucose absorption: Validation on gold standard data," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 53, pp. 2472–2478, Dec 2006.
- [16] G. Sparacino, F. Zanderigo, S. Corazza, A. Maran, A. Facchinetti, and C. Cobelli, "Glucose concentration can be predicted ahead in time from continuous glucose monitoring sensor time-series," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 54, pp. 931–937, May 2007.
- [17] J. Reifman, S. Rajaraman, A. Gribok, and W. K. Ward, "Predictive monitoring for improved management of glucose levels," *Journal of diabetes science and technology*, vol. 1, no. 4, pp. 478–486, 2007.
- [18] M. Eren-Oruklu, A. Cinar, D. K. Rollins, and L. Quinn, "Adaptive system identification for estimating future glucose concentrations and hypoglycemia alarms," *Automatica*, vol. 48, no. 8, pp. 1892 – 1897, 2012.
- [19] E. Georga, V. Protopappas, D. Ardigo, M. Marina, I. Zavaroni, D. Polyzos, and D. Fotiadis, "Multivariate prediction of subcutaneous glucose concentration in type 1 diabetes patients based on support vector regression," *Biomedical and Health Informatics, IEEE Journal of*, vol. 17, pp. 71–81, Jan 2013.
- [20] E. I. Georga, V. C. Protopappas, D. Polyzos, and D. I. Fotiadis, "Evaluation of short-term predictors of glucose concentration in type 1 diabetes combining feature ranking with regression models," *Medical & biological engineering & computing*, vol. 53, no. 12, pp. 1305–1318, 2015.
- [21] K. Zarkogianni, A. Vazeou, S. G. Mougiakakou, A. Prountzou, and K. S. Nikita, "An insulin infusion advisory system based on autotuning nonlinear model-predictive control," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 58, no. 9, pp. 2467–2477, 2011.
- [22] V. Naumova, S. V. Pereverzyev, and S. Sivananthan, "A meta-learning approach to the regularized learning-case study: Blood glucose prediction," *Neural Netw.*, vol. 33, pp. 181–193, Sept. 2012.
- [23] E. I. Georga, V. C. Protopappas, D. Polyzos, and D. I. Fotiadis, "Online prediction of glucose concentration in type 1 diabetes using extreme learning machines," in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2015 37th Annual International Conference of the IEEE*, pp. 3262–3265, IEEE, 2015.
- [24] S. Ling and H. Nguyen, "Genetic-algorithm-based multiple regression with fuzzy inference system for detection of nocturnal hypoglycemic episodes," *Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on*, vol. 15, pp. 308–315, March 2011.
- [25] P. P. San, S. H. Ling, and H. Nguyen, "Industrial application of evolvable block-based neural network to hypoglycemia monitoring system," *Industrial Electronics, IEEE Transactions on*, vol. 60, pp. 5892–5901, Dec 2013.
- [26] Y. Leal, L. Gonzalez-Abril, C. Lorencio, J. Bondia, and J. Vehi, "Detection of correct and incorrect measurements in real-time continuous glucose monitoring systems by applying a postprocessing support vector machine," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 60, pp. 1891–1899, July 2013.
- [27] P. G. Jacobs, J. El Youssef, J. Castle, P. Bakhtiani, D. Branigan, M. Breen, D. Bauer, N. Preiser, G. Leonard, T. Stonex, *et al.*, "Automated control of an adaptive bihormonal, dual-sensor artificial pancreas and evaluation during inpatient studies," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 61, no. 10, pp. 2569–2581, 2014.

- [28] J. F. de Canete, S. Gonzalez-Perez, and J. Ramos-Diaz, "Artificial neural networks for closed loop control of in silico and ad hoc type 1 diabetes," *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 106, no. 1, pp. 55–66, 2012.
- [29] A. K. El-Jabali, "Neural network modeling and control of type 1 diabetes mellitus," *Bioprocess and biosystems engineering*, vol. 27, no. 2, pp. 75–79, 2005.
- [30] R. Hovorka, V. Canonico, L. J. Chassin, U. Haueter, M. Massi-Benedetti, M. O. Federici, T. R. Pieber, H. C. Schaller, L. Schaupp, T. Vering, *et al.*, "Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes," *Physiological measurement*, vol. 25, no. 4, p. 905, 2004.
- [31] C. Wei and G. Hayter, "Real time management of data relating to physiological control of glucose levels," Nov. 20 2014. US Patent App. 14/449,691.
- [32] Nightscout, "Nightscout project," 2016. <http://www.nightscout.info/>, Accessed: 2016-02-2.
- [33] O. APS, "Open aps project," 2016. <https://openaps.org/>, Accessed: 2016-02-2.
- [34] G. Nucci and C. Cobelli, "Models of subcutaneous insulin kinetics. a critical review," *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 62, no. 3, pp. 249–257, 2000.
- [35] C. Man, R. Rizza, and C. Cobelli, "Meal simulation model of the glucose-insulin system," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 54, pp. 1740–1749, Oct 2007.
- [36] L. Magni, D. M. Raimondo, L. Bossi, C. Dalla Man, G. De Nicolao, B. Kovatchev, and C. Cobelli, "Model predictive control of type 1 diabetes: an in silico trial," *Journal of diabetes science and technology*, vol. 1, no. 6, pp. 804–812, 2007.
- [37] MathWorks, "Model predictive control toolbox," 2016.
- [38] R. P. Foundation, "Raspberry pi," 2016. <https://www.raspberrypi.org/>, Accessed: 2016-02-2.
- [39] MathWorks, "Raspberry pi support from simulink," 2016. <http://es.mathworks.com/hardware-support/raspberry-pi-simulink.html>, Accessed: 2016-02-2.
- [40] E. F. Camacho and C. B. Alba, *Model predictive control*. Springer Science & Business Media, 2013.
- [41] L. Ljung, *System identification*. Springer, 1998.
- [42] D. T. Westwick and R. E. Kearney, *Identification of nonlinear physiological systems*, vol. 7. John Wiley & Sons, 2003.
- [43] D. Simon, *Optimal state estimation: Kalman, H infinity, and nonlinear approaches*. John Wiley & Sons, 2006.

Universidad de Alcalá

Escuela Politécnica Superior

Master Universitario en Ingeniería Industrial



Trabajo Fin de Master

Sistema de Procesamiento de Señales CGM

Autor: César Vázquez Alocén

Tutor: Ignacio Bravo Muñoz

2016